

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДАНЧИШИН Мар'яна Володимирівна

УДК 614.77:546.175]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НІТРАТІВ НА
ОРГАНІЗМ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ НАДХОДЖЕННЯ ЇХ ІЗ
ПИТНОЮ ВОДОЮ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М. В. Данчишин

Науковий керівник – **Лотоцька Олена Володимирівна**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Данчишин М. В. Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх із питною водою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і представлено результати вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні ступеня ризику для здоров'я населення різних вікових категорій при вживанні питної води з понаднормативним вмістом нітратів та в з'ясуванні вікових особливостей дії нітратів за умови надходження їх з питною водою на клітинний склад периферичної крові, гемопоез, функціональний стан печінки, особливості порушень метаболічних процесів та антиоксидантну систему в організмі білих щурів.

Проаналізовано 5261 результат аналізів питної води з індивідуальних колодязів, що використовує населення, в тому числі, діти та вагітні жінки в усіх районах Тернопільської області, за період з 2016 по 2021 рік. Виявлено, що найпріоритетнішими забруднювачами, які визначаються у воді в надмірній кількості, є нітрати. Встановлено, що в Тернопільській області з 17-ти районів перевищення вмісту нітратів визначили у п'ятьох. Стабільно великою (у межах 60–68 %) кількістю взірців із вмістом нітратів, які перевищують нормативні показники у 2,6–3,0 рази, впродовж усіх років спостереження була у Борщівському і Заліщицькому районах. З 2020 року до них приєднався Підволочиський.

Встановлено, що середньодобова доза надходження нітратів до організму людини у досліджуваних районах перевищує референтну і знаходиться для дітей у межах 2,5–7,7 мг/кг на добу, для підлітків – 1,6–4,8 мг/кг на добу, для жінок – 1,9–5,1 мг/кг на добу та для чоловіків – 1,8–4,9 мг/кг на добу. Це свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів для споживачів цієї питної води. У проведеному ретроспективному епідеміологічному дослідженні простежено залежність між кількістю нітратів у децентралізованих джерелах питного водопостачання, які надходять з питною водою і кількістю вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів у населення, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок: високий у Борщівському районі ($r=0,88$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації 77,44 %) і помірний у Підволочиському ($r=0,41$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації становить 16,81 %).

Експериментальна частина дисертаційного дослідження виконана на 60 безпородних білих щурах-самицях, розділених на дві вікові категорії: 30 статевозрілих тварин із початковою масою тіла 180–200 г і 30 статевонезрілих із початковою масою тіла 60–80 г. Тварини мали вільний доступ до води і споживали її без обмежень. Кожна вікова категорія була розділена на 5 груп: контрольну і чотири дослідних. Контролем були інтактні тварини, які вживали питну воду з міського водогону. Тварини 1-ї групи вживали питну воду з вмістом нітратів 50 мг/л, що відповідає гранично допустимій концентрації (ГДК) нітратів у питній воді для населення, 2-ї – 150 мг/л, 3-ї – 250 мг/л; 4-ї – 500 мг/л. Тривалість експерименту становила 30 ді.

В результаті вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л (3-я та 4-а група) виявлено статистично достовірне зниження рівня гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів і зростання лейкоцитів у сироватці крові тварин обох вікових

категорій. У віковому аспекті інтенсивність змін переважала у статевонезрілих тварин.

У статевозрілих тварин 3-ї та 4-ї груп, які споживали воду з нітратами в дозі 250 мг/л та 500 мг/л, спостерігали достовірне зниження кількості еритроцитів порівняно з контрольною групою. У статевонезрілих щурів достовірне зменшення кількості еритроцитів спостерігали навіть під час вживання води з вмістом нітратів на рівні 150 мг/л (у 2-й групі).

Встановлено зростання лейкоцитів у статевозрілих щурів 3-ї і 4-ї груп – на 18 % ($p < 0,05$) і 27,7 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контролем. Стосовно статевонезрілих тварин, то вживання питної води з нітратами призвело до зростання показника в 2-й групі на 22,7 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 42 % ($p < 0,05$) та у 4-й – на 67 % ($p < 0,05$), порівнюючи з групою контролю.

Під час аналізу рівня тромбоцитів спостерігали незначне зростання цього показника у всіх дослідних групах статевозрілих щурів, найвираженіше у 4-й – на 9,7 % порівняно з контролем. У статевонезрілих щурів кількість тромбоцитів у 2-й групі статистично достовірно зросла на 7,3 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 7,8 % ($p < 0,05$), а у 4-й – на 12,0 % ($p < 0,05$). Стосовно тромбоцитарних індексів, таких як середній об'єм тромбоцита і гетерогенність тромбоцитів, то вони в крові піддослідних тварин обох вікових категорій мали тенденцію до зростання.

Встановлено, що нітрати під час надходження з питною водою у різних концентраціях викликають достовірне зростання рівня метгемоглобіну в обох вікових категоріях. У статевонезрілих тварин цей показник зростав інтенсивніше і навіть у 1-й групі, де концентрація нітратів була на рівні 50 мг/л, збільшився на 24 % ($p < 0,05$), порівнюючи з контролем. У 2-й групі кількість метгемоглобіну збільшилася на 72 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 92 % ($p < 0,05$) і в 4-й – на 112 % ($p < 0,05$), що в 1,4 раза більше, ніж в аналогічній групі статевозрілих щурів.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність статистично значущого зворотного кореляційного зв'язку високої сили між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у статевозрілих тварин 3-ї ($r=-0,88$; $p<0,05$) та 4-ї групи ($r=-0,88$; $p<0,05$) та у групі статевонезрілих тварин – у 2-й ($r=-0,89$; $p<0,05$), 3-й ($r=-0,83$; $p<0,05$) та 4-й групі ($r=-0,84$; $p<0,05$).

Структурні зміни в кістковому мозку мають дозозалежний характер із посиленням гематотоксичної дії нітратів, особливо у дозах 250 і 500 мг/л у групах як статевозрілих, так і статевонезрілих щурів. Вираженіший ефект проявляється у групі статевонезрілих тварин, що характеризується зростанням клітин гранулоцитарного ряду, зокрема, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів і моноцитів.

У дослідних групах питна вода з нітратами негативно впливала на загальний стан тварин, що підтверджувалося менш вираженим приростом маси тіла порівняно з контрольною групою. При цьому несприятливий вплив збільшувався зі зростанням концентрації нітратів. Встановлено різнонаправлений вплив питної води з вмістом нітратів в концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л на печінку щурів, про що свідчить зростання відносної маси печінки в 1,2 рази у статевозрілих щурів і зменшення у 1,3 рази у статевонезрілих порівняно з контрольною групою.

Нітрати у концентрації 250 та 500 мг/л за умов надходження їх з питною водою впливають на ліпідний обмін і викликають гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію у тварин в обох вікових категорій. У віковому аспекті інтенсивність зростання переважала у статевозрілих тварин.

Оцінюючи вуглеводний обмін, виявлено вікові особливості впливу нітратів у концентрації 250,0 та 500,0 мг/л за умов їх надходження з питною водою на рівень глюкози в організмі щурів, що проявляється статистично достовірним зростанням показника у статевозрілих тварин на 25,7 % ($p<0,05$)

та 40,7 % ($p < 0,05$) та зниженням у статевонезрілих тварин на 15,5 % ($p < 0,05$) та на 22,0 % ($p < 0,05$) відповідно.

Нітрати під час надходження з питною водою викликали достовірне збільшення вмісту загального білка в сироватці крові лише у 4-й групі: у статевозрілих тварин на 40 % ($p < 0,05$) та у статевонезрілих на 22,4 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Вміст сечовини в крові статевозрілих тварин був достовірно нижчим за контрольні величини у 3-й та 4-й групі – на 23,5 % ($p < 0,05$) і 37,3 % ($p < 0,05$) відповідно, а у статевонезрілих тварин – лише в 4-й (на 36,4 % ($p < 0,05$)) порівняно з контрольною групою. Зміни рівня креатиніну у крові статевозрілих щурів статистично достовірними були лише у 4-й групі і становили 8,0 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. У статевонезрілих тварин достовірні зміни були у щурів 3-ї та 4-ї груп, у яких спостерігали зростання показника на 11,8 % ($p < 0,05$) та на 17,4 % ($p < 0,05$).

Достовірне збільшення активності аланінамінотрансферази визначали у крові тварин 3-ї та 4-ї груп – на 8,2 % та 13,2 % у статевозрілих тварин і на 17,5 % і 27,3 % у статевонезрілих тварин. Активність аспартатамінотрансферази в 3-й групі зросла на 20,1 % ($p < 0,05$), а в 4-й – на 21,8 % ($p < 0,05$). У сироватці крові статевонезрілих щурів достовірне зростання показника спостерігали у 3-й та 4-й групах – на 21,9 % ($p < 0,01$) та на 28,8 % ($p < 0,05$) відповідно. У віковому аспекті інтенсивність змін активності аланінамінотрансферази у сироватці крові в статевонезрілих тварин перевищувала показники статевозрілих у 3-й та 4-й групах в 2,1 раза, а інтенсивність змін аспартатамінотрансферази в обох вікових категоріях мало відрізнялися між собою.

Виявлено зростання показників антиоксидантної системи, активність яких була найвираженіша при концентрації нітратів 500,0 мг/л та проявлялася статистично достовірним зростанням супероксиддисмутази на 62,5 % ($p < 0,05$), каталази на 97,2 % ($p < 0,05$) та церулоплазміну на 53,3 % ($p < 0,05$) у статевозрілих щурів. У віковому аспекті активність

супероксиддисмутази та вмісту церулоплазміну була вираженіша у статевонезрілих тварин і зросла в 1,9 та 1,2 відповідно, зміни активності каталази були більшими у статевозрілих в 3,4 рази.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами проведених експериментальних досліджень отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про вікові особливості метаболічних процесів під час вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів.

Встановлено, що районами Тернопільської області з найбільшою кількістю взірців, у яких рівень нітратів перевищував ГДК у 2016–2021 рр., були Борщівський, Заліщицький і Підволочиський. З'ясовано, що середньодобова доза надходження нітратів до організму людини в цих районах перевищує референтну, що свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів для споживачів цієї питної води. Найвищі середньодобова доза та коефіцієнт небезпеки спостерігалися у дітей.

Доведено, що вживання питної води з понаднормативною концентрацією нітратів проявляється структурно-морфологічною дезорганізацією кровотворення, що супроводжується змінами в кістковому мозку та периферичній крові. У віковому аспекті більш виражені зміни виникають у статевонезрілих щурів за умови вживання води з вмістом нітратів 500 мг/л.

Уперше з'ясовано достовірне зростання у статевозрілих щурів порівняно зі статевонезрілими рівня загального холестерину, тригліцеридів, загального білка, каталази та церулоплазміну при надходженні нітратів з питною водою у досліджуваних концентраціях. Встановлено, що нітрати у концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л зумовлюють достовірні різнонаправлені зміни відносної маси печінки та глюкози крові у щурів дослідних груп обох вікових категорій.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати вказують на існування потенційного ризику для населення, особливо дитячого, яке вживає питну воду підземних джерел з понаднормативною концентрацією нітратів, про що свідчить розрахований коефіцієнт небезпеки, який відповідає середньому ризику шкідливих неканцерогенних ефектів, що вимагає від працівників первинної ланки медичної допомоги – сімейних лікарів постійного проведення просвітницьких заходів.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрах загальної гігієни та екології і патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, гігієни та екології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету і загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Ключові слова: нітрати і нітрити, питна вода, водойми, мінеральні та підземні води, забруднення, ризик, здоров'я населення, профілактика, інтоксикація нітратом натрію, щури-самиці, периферична кров, кістковий мозок, оксидативний стрес, білковий і вуглеводний обмін, антиоксидантна система.

ANNOTATION

Danchyshyn M. Experimental study of the effect of nitrates on the rats of various ages under the conditions of their intake with drinking water. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and presents the results of solving an actual scientific task, which consists in establishing the degree of risk to the health of the population of different age categories when drinking drinking water with an excess of nitrate content and in clarifying the age-related characteristics of the action of nitrates under the condition that they are received from drinking water on the cellular composition of peripheral blood, hematopoiesis, the functional state of the liver, the peculiarities of metabolic process disorders and the antioxidant system in the body of white rats.

5261 results of analyzes of drinking water from individual wells used by the population, in particular, children and pregnant women in all districts of Ternopil region, for the period from 2016 to 2021, were analyzed. It was found that nitrates are the most important chemical compounds that are detected in excessive amounts in water. It was established that in the Ternopil region, out of 17 districts, excess nitrate content was determined in five. A consistently large (within 60–68 %) number of samples with nitrate content exceeding the normative indicators by 2.6–3.0 times was observed in Borshchiv and Zalishchytskyi districts throughout all years of observation. From 2020, Pidvolochyskyi joined them.

It was established that the average daily dose of nitrates entering the human body in the studied areas exceeds the reference and is within the range from 2.5 to 7.7 mg/kg per day for children, from 1.6 to 4.8 mg/kg per day for adolescents, and for women from 1.9 to 5.1 mg/kg per day and for men from 1.8 to 4.9 mg/kg per day. This indicates the existence of an average risk of harmful non-carcinogenic effects for consumers of this drinking water. In the conducted retrospective epidemiological study, the relationship between the amount of nitrates in decentralized sources of drinking water consumed by the population and the number of newly registered cases of diseases of the blood and hematopoietic organs is monitored, as evidenced by a positive correlation, high in the Borshchiv district ($r=0.88$; ($p<0.05$), the coefficient of determination is 77.44 %) and

moderate in Pidvolochysk ($r=0.41$; ($p<0.05$), the coefficient of determination is 16.81 %).

The experimental part of the dissertation research was performed on 60 outbred white female rats, divided into two age categories: 30 sexually mature animals with an initial body weight of 180-200 g and 30 sexually immature animals with an initial body weight of 60-80 g. The animals had free access to water and consumed it without restrictions. Each age category was divided into 5 groups: control and four experimental. Controls were intact animals that drank drinking water from the city waterworks, which according to the indicators of chemical and bacteriological composition fully meets the requirements of the State norms and rules of Ukraine No. 136/1940 "Drinking water. Hygienic requirements for water quality of centralized domestic and drinking water supply". The animals of the 1st group consumed drinking water with a nitrate content of 50 mg/l, which corresponds to the maximum permissible concentration (MPC) of nitrates in drinking water for the population, the 2nd – 150 mg/l, the 3rd – 250 mg/l; 4th – 500 mg/l. The duration of the experiment was 30 days.

As a result of the consumption of drinking water with an excess nitrate content in concentrations of 250 and 500 mg/l (3rd and 4th groups), a statistically significant decrease in the level of hemoglobin, hematocrit and erythrocytes, and an increase in leukocytes in the animal's blood serum of both age categories was revealed. In terms of age, the intensity of changes prevailed in sexually immature animals.

In sexually mature animals of the 3rd and 4th groups, which consumed water with nitrates at a dose of 250 mg/l and 500 mg/l, a probable decrease in the number of erythrocytes, compared to the control group. In sexually immature rats, a probable decrease in the number of erythrocytes was noted even when drinking water with a nitrate content of 150 mg/l (in the 2nd group).

It was established that in sexually mature animals there was an increase in leukocytes in rats of the 3rd and 4th groups – by 18 % ($p<0.05$) and 27.7 %

($p < 0.05$), respectively, compared to the control. About sexually immature animals, the use of drinking water with nitrates led to an increase in the indicator in the 2nd group – by 22.7 % ($p < 0.05$), in the 3rd – by 42 % ($p < 0.05$) and in 4th – by 67 % ($p < 0.05$) compared to the control group.

When analyzing the level of platelets, a slight increase in this indicator was observed in all experimental groups of sexually mature rats, the most pronounced in the 4th – by 9.7 % compared to the control. In sexually immature rats, the number of platelets in the 2nd group statistically significantly increased by 7.3 % ($p < 0.05$), in the 3rd – by 7.8 % ($p < 0.05$), and in the 4th – by 12.0 % ($p < 0.05$). Regarding platelet indexes, such as the average platelet volume and platelet heterogeneity, they tended to increase in the blood of experimental animals of both age categories.

It has been established that nitrates when supplied with drinking water in various concentrations, cause a significant increase in the methemoglobin level in both age groups. In sexually immature animals, this indicator increased more intensively, and even in the 1st group, where the concentration of nitrates was at the level of 50 mg/l, it increased by 24 % ($p < 0.05$), compared to the control. In the 2nd group, the amount of methemoglobin increased by 72 % ($p < 0.05$), in the 3rd – by 92 % ($p < 0.05$), and in the 4th – by 112 % ($p < 0.05$), which is 1.4 times more than in a similar group of sexually mature rats.

The conducted correlation analysis established the presence of a statistically significant inverse correlation of high strength between the level of hemoglobin and methemoglobin in sexually mature animals of the 3rd ($r = -0.88$; $p < 0.05$) and 4th groups ($r = -0.88$; $p < 0.05$) and in the group of sexually immature animals - in the 2nd ($r = -0.89$; $p < 0.05$), 3rd ($r = -0.83$; $p < 0.05$) and the 4th group ($r = -0.84$; $p < 0.05$).

Structural changes in the bone marrow have a dose-dependent nature with an increase in the hematotoxic effect of nitrates, especially at doses of 250 and 500 mg/l in groups of both sexually mature and sexually immature rats. A more

pronounced effect is manifested in the group of sexually immature animals, which is characterized by the growth of cells of the granulocytic series, in particular, rod- and segmented-nuclear neutrophils, eosinophils, and monocytes.

In the experimental groups, drinking water with nitrates had a negative effect on the general condition of the animals, which was confirmed by a less pronounced increase in body weight compared to the control group. At the same time, the adverse effect increased with increasing nitrate concentration. The multidirectional effect of drinking water with nitrate content in concentrations of 250.0 and 500.0 mg/l on the liver of rats was established, as evidenced by an increase in the relative weight of the liver by 1.2 times in sexually mature rats and a decrease by 1.3 in sexually immature rats in comparison with a control group.

It was established that nitrates in concentrations of 250 and 500 mg/l, provided they are received with drinking water, affect lipid metabolism and cause hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in both age groups. In terms of age, the intensity of growth prevailed in sexually mature animals.

Evaluating carbohydrate metabolism, age-specific effects of nitrates in concentrations of 250.0 and 500.0 mg/l under the conditions of their intake with drinking water on the glucose level in the body of rats were revealed, which is manifested by a statistically significant increase in the indicator in sexually mature animals by 25.7% ($p < 0.05$) and 40.7% ($p < 0.05$) and a decrease in sexually immature animals by 15.5% ($p < 0.05$) and by 22.0% ($p < 0.05$), respectively.

It was established that nitrates when taken with drinking water caused a probable increase in the content of total protein in blood serum only in the 4th group: in sexually mature animals by 40 % ($p < 0.05$) and in immature animals by 22.4 % ($p < 0.01$) compared to the control. The content of urea in the blood of sexually mature animals was probably lower than the control values in the 3rd and 4th groups – by 23.5 % ($p < 0.05$) and 37.3 % ($p < 0.05$), respectively, and in sexually immature animals – only in the 4th (by 36.4 % ($p < 0.05$)) in comparison

with the control group. Changes in the level of creatinine in the blood of sexually mature rats were statistically significant only in the 4th group and amounted to 8.0 % ($p < 0.05$) compared to the control. In sexually immature animals, there were probable changes in rats of the 3rd and 4th groups, in which an increase in the indicator by 11.8 % ($p < 0.05$) and 17.4% ($p < 0.05$) was noted.

A probable increase in the activity of alanine aminotransferase in the blood of animals of the 3rd and 4th groups was established – by 8.2 % and 13.2 % in sexually mature animals and by 17.5 % and 27.3 % in sexually immature animals. Aspartate aminotransferase activity in the 3rd group increased by 20.1 % ($p < 0.05$), and in the 4th group by 21.8 % ($p < 0.05$). In the blood serum of sexually immature rats, a probable increase in the indicator was observed in the 3rd and 4th groups – by 21.9 % ($p < 0.01$) and by 28.8 % ($p < 0.05$), respectively. In terms of age, the intensity of changes in the activity of alanine aminotransferase in blood serum in sexually immature animals exceeded the indicators of sexually mature animals in the 3rd and 4th groups by 2.1 times, and the intensity of changes in aspartate aminotransferase in both age categories differed little from each other.

An increase in the indicators of the antioxidant system was established, the activity of which was most pronounced at a nitrate concentration of 500 mg/l and caused a statistically significant increase in superoxide dismutase by 62.5 % ($p < 0.05$), catalase by 97.2 % ($p < 0.05$) and ceruloplasmin by 53.3 % ($p < 0.05$) in sexually mature rats. In sexually immature rats, the intensity of growth was higher and amounted to 116.6 % ($p < 0.05$) for superoxide dismutase, 28.8 % ($p < 0.05$) for catalase, and 61.0 % ($p < 0.05$) for ceruloplasmin. In terms of age, superoxide dismutase activity and ceruloplasmin content were more pronounced in sexually immature animals and increased by 1.9 and 1.2, respectively, changes in catalase activity were 3.4 times greater in sexually mature animals.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the results of the experimental research, new data were obtained and the existing ideas about the

age-related features of metabolic processes during drinking water with excessive nitrate content were deepened.

It was established that the regions of Ternopil region with the largest number of samples in which the nitrate level exceeded the MPC in 2016–2021 were Borshchivskiyi, Zalishchytskyi, and Pidvolochyskyi. It was found that the average daily dose of nitrates entering the human body in these areas exceeds the reference level, which indicates the existence of an average risk of harmful non-carcinogenic effects for consumers of this drinking water. The highest average daily dose and hazard ratio were observed in children.

It has been proven that the use of drinking water with an excessive concentration of nitrates is manifested by structural and morphological disorganization of hematopoiesis, which is accompanied by changes in the bone marrow and peripheral blood. In the age aspect, more pronounced changes occur in sexually immature rats under the condition of drinking water with a nitrate content of 500 mg/l.

For the first time, a reliable increase in the level of total cholesterol, triglycerides, total protein, catalase, and ceruloplasmin in sexually mature rats compared to sexually immature rats was found when nitrates were supplied with drinking water in the studied concentrations. It was established that nitrates in concentrations of 250.0 and 500.0 mg/l cause reliable multidirectional changes in the relative weight of the liver and blood glucose in rats of experimental groups of both age categories.

Practical significance of the obtained results. The obtained results indicate a potential risk for the population that consumes drinking water from underground sources with an above-standard concentration of nitrates, as evidenced by the calculated hazard ratio, which corresponds to the average risk of harmful non-carcinogenic effects, which requires primary health care workers - family doctors to constantly conduct educational activities .

The results of the research were implemented in the educational process at the departments of general hygiene and ecology, and pathological physiology of the Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, hygiene and ecology No. 3 of O. O. Bogomolets National Medical University, hygiene and ecology No. 1 of Kharkiv National Medical University and general hygiene and ecology of Vinnytsia National Medical University. M. I. Pirogov.

Key words: nitrates and nitrites, drinking water, reservoirs, mineral and groundwater, pollution, risk, public health, prevention, sodium nitrate intoxication, female rats, peripheral blood, bone marrow, oxidative stress, protein and carbohydrate metabolism, antioxidant system.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Водно-нітратна метгемоглобінемія в Тернопільській області / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, В. О. Паничев, Ю. Г. Дементьєв, О. О. Савка. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 43–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525606>

2. Сучасний стан та якість питної води з систем децентралізованого питного водопостачання у Західному регіоні України / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, О. М. Сопель, Г. А. Крицька, О. Є. Федорів, Н. В. Флекей, К. О. Пашко, О. Є. Копач, Н. А. Мельник, Н. В. Голка, О. М. Смачило. *Вода: гігієна та екологія*. 2019. Т. 7, № 1-4. С. 67–73.

3. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни показників білкового обміну в організмі щурів за умов споживання питної води з вмістом нітратів та солей

жорсткості. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 64–68.
DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12739

4. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022. Vol. 8, № 1. P. 67–73. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.12924

5. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Effect of nitrates on the bone marrow of rats. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94, № 5. P. 69–76.
DOI: 10.15407/ubj94.05.069 (**SCOPUS**)

6. Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів на здоров'я населення при надходженні з питної води. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 2. С. 27–33. DOI: 10.11603/1681-2786.2023.2.14031

7. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. The risk of drinking water with excessive nitrate content by residents of different age categories of the Ternopil region. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 10. P. 364–372. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.10.042.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Проблеми водопостачання населення в Тернопільській області / В. А. Кондратюк, М. О. Кашуба, О. В. Лотоцька, М. В. Данчишин, І. С. Іщук. *Довкілля та здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 67.

9. Данчишин М. Вплив якості питної води на розвиток захворюваності. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 247.

10. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Вміст нітратів у питній воді з централізованих та децентралізованих джерел водопостачання в Тернопільській області. *Довкілля та здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22-24 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 81–82.

11. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни у кістковому мозку білих щурів на тлі вживання питної води з різними концентраціями нітратів. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : матеріали наук.-практ. конф., 16 берез. 2022 р. Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2022. С. 118–120

12. Данчишин М. В., Пахульчишин І. Стан системи антиоксидантного захисту в організмі піддослідних тварин при вживанні води з різною концентрацією нітратів. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 170.

13. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Рівень метгемоглобіну у крові піддослідних тварин при вживанні питної води з різним вмістом нітратів. *Довкілля та здоров'я* : матеріали XXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 25-річчю Всеукраїнської екологічної ліги, 21-23 квіт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39.

14. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів питної води на здоров'я сільських жителів Тернопільської області. *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку* : матеріали IV наукового симпозіуму з міжнар. участю з громадського здоров'я, 21-23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–26.

15. Лотоцька О. В., Данчишин М. В., Кучер С. В. Вплив питної води з понаднормативним вмістом нітратів на активність амінотрансфераз. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 12–13 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–25.

16. Лотоцька О. В., Данчишин М. В., Блажкевич Л. Й. Проблеми нітратів у питній воді Тернопільської області. *Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України* : 18 Марзєєвські

читання : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 жовт. 2022 р. Київ : НАМН ІГЗ, 2022. С. 218–220.

17. Данчишин М. В., Лотоцька О. В. Зміни кісткового мозку білих щурів різного віку при вживанні питної води з понаднормовою концентрацією нітратів. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 18–19.

18. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Показники периферичної крові білих щурів різних вікових категорій при вживанні питної води з нітратами. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 берез. 2023 р. Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2023. С. 131–132.

19. Данчишин М. Вплив нітратів питної води на рівень амінотрансаміназ у піддослідних тварин. *Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, 4–7 квітня 2023 р. Чернівці, 2023 р.* С. 182.

20. Данчишин М., Кондратюк Ю. Вплив питної води з різною концентрацією нітратів на вуглеводний обмін піддослідних тварин. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих вчених, 10-12 квіт. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 217.

21. Danchyshyn M.V, Lototska O.V The effect of the administration of sodium nitrite in drinking water on lipid metabolism of white rats. *5th RECOOP International Student Conference And 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference, 2023 April 20–21. Budapest, 2023.* P. 44.

22. Данчишин М. В. Вплив нітратів питної води на організм споживачів. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 червня 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 125–126.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Перелік умовних позначень, скорочень і термінів | 22 |
| Вступ | 23 |
| Розділ 1 Сучасні уявлення про механізми впливу питної води з нітратами на функціональний стан організму людини (огляд літератури) | 30 |
| 1.1 Значення хімічного складу води для здоров'я людини | 30 |
| 1.2 Проблеми нітратного забруднення підземних вод в Україні і світі | 34 |
| 1.3 Вплив нітратів на організм людини | 42 |
| Розділ 2 Матеріали і методи дослідження | 50 |
| 2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження | 51 |
| 2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування | 52 |
| 2.2.1 Визначення показників гемопоезу | 52 |
| 2.2.2 Визначення відносної маси печінки | 53 |
| 2.2.3 Біохімічні дослідження | 54 |
| 2.2.4 Дослідження показників антиоксидантної системи у сироватці крові | 56 |
| 2.3 Гістологічні дослідження | 56 |
| 2.4 Розрахунок ступеня ризику вживання води з понаднормативним вмістом нітратів | 57 |
| 2.5 Статистична обробка отриманих результатів | 59 |
| Розділ 3 Вміст нітратів у підземних джерелах у Тернопільській області та їх вплив на здоров'я населення | 60 |
| 3.1 Рівень забруднення підземних вод нітратами в Тернопільській області | 60 |
| 3.2 Оцінка ступеня ризику вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів жителями різних | |

| | |
|--|-----|
| вікових категорій Тернопільської області | 63 |
| 3.3. Вплив питної води з понаднормативною кількістю нітратів на здоров'я сільського населення Тернопільської області | 66 |
| Розділ 4 Особливості гемопоезу у щурів різних вікових груп під дією нітратів за умов надходження їх з питною водою | 73 |
| 4.1 Показники метгемоглобіну та гемоглобіну в крові піддослідних тварин | 73 |
| 4.2 Показники периферичної крові білих щурів різних вікових категорій при надходженні питної води з нітратами | 76 |
| 4.3 Зміни кісткового мозку білих щурів різного віку при надходженні питної води з різною концентрацією нітратів | 83 |
| Розділ 5 Особливості метаболічних процесів в організмі щурів різного віку під впливом нітратів за умов надходження їх з питною водою | 94 |
| 5.1 Вікові особливості зміни маси тіла та відносної маси печінки щурів | 94 |
| 5.2 Вплив питної води з різними концентраціями нітратів на показники ліпідного обміну у щурів різних вікових категорій | 98 |
| 5.3 Залежність рівня глюкози у крові щурів різного віку від кількості нітратів при надходженні їх з питною водою | 100 |
| 5.4 Особливості білкового обміну у тварин різного віку при вживанні питної води з різними концентраціями нітратів | 102 |
| Розділ 6 Вплив нітратів за умов надходження їх з питною водою на показники цитолізу та систему антиоксидантного захисту в організмі щурів різних вікових категорій | 107 |
| 6.1 Зміни маркерів цитолізу у крові білих щурів різних вікових категорій під впливом нітратів за умов надходження їх з питною водою | 107 |

| | |
|---|-----|
| 6.2 Стан антиоксидантної системи у щурів різного віку при вживанні питної води з різною концентрацією нітратів | 109 |
| Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження | 115 |
| Висновки | 141 |
| Список використаних джерел | 144 |
| Додатки | 186 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------|--|
| ADD | – показники добового надходження хімічної речовини |
| HQ | – коефіцієнт небезпеки |
| АЛТ | – аланінамінотрасфераза |
| АОС | – антиоксидантна система |
| АСТ | – аспартатамінотрасфераза |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ГДК | – гранично допустима концентрація |
| ІДН | – індекс дозрівання нейтрофілів |
| КТ | – каталаза |
| СОД | – супероксиддисмутаза |
| ТТГ | – тиреотропний гормон |
| ЦП | – церулоплазмін |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Забезпечення населення доброякісною питною водою, яка є безпечною в епідемічному відношенні та нешкідливою за хімічним складом, одна з найважливіших проблем людства [1, 2, 3]. Україна за запасами місцевих водних ресурсів серед європейських країн є однією з найменш забезпечених водними ресурсами, у якій кожний п'ятий житель страждає від вживання питної води, що не відповідає нормативам [4, 5].

Особливу занепокоєність викликає стан водопостачання 5,7 млн городян та 11,7 млн сільського населення, які споживають воду із колодязів та індивідуальних свердловин, що живляться ґрунтовими водами [6]. Дуже часто їх якість не відповідає вимогам до питної води внаслідок антропогенного забруднення розчинними хімічними сполуками, які потрапляють до них з дощовими і талими водами з полів під час внесення надмірної кількості органічних і неорганічних добрив, з тваринницьких і птахоферм, вигрібних ям і дворових вбиралень, внаслідок порушення санітарних норм до облаштування колодязів тощо [7, 8]. Одними з найпоширеніших небезпечних антропогенних забруднювачів підземної води є нітрати та нітрити [9, 10]. Аналіз результатів моніторингу якості питної води встановив, що в межах сільських населених пунктів на території України в 2020 р. вони визначалися в 37,8 % взірців з громадських колодязів та в 30,7 % – з індивідуальних [11]. Вміст нітратів перевищував гранично допустиму концентрацію (ГДК) від 1,3 до 13,6 разів [12], яка відповідно до українських нормативних документів [13] становить 50 мг/л.

Великою проблемою є те, що нітрати ніяк не впливають на органолептичні властивості води, не змінюють ні її смак, ні запах, ні колір. Їх можна виявити лише за допомогою лабораторних досліджень. Кип'ятіння,

відстоювання чи використання побутових фільтрів не лише не знижують вміст нітратів у питній воді, а можуть навіть підвищити їх концентрацію [14].

Часто джерелом надходження нітратів і нітритів в організм людини вважають рослинні продукти, що забруднені цими солями, і м'ясні вироби, у яких вони використовуються як консерванти. Проте численні публікації вважають саме питну воду одним із найважливіших джерел надходження цих солей [15, 16, 17].

У контексті впливу на здоров'я людини нітрити та нітрати впродовж багатьох років є предметом дедалі більших наукових суперечок. Відомо, що токсичні ефекти їх впливу є результатом перетворення нітратів на нітрити, а останні, під час надходження в кров, можуть викликати утворення метгемоглобіну, нездатного переносити кисень і пригнічення активності ферментних систем, що беруть участь у процесах тканинного дихання [18, 19, 20]. Останні швидко окислюють гемоглобін в метгемоглобін, що надзвичайно небезпечно для живого організму, а особливо для дітей у перші місяці життя, адже призводить до розвитку такого захворювання як водно-нітратна метгемоглобінемія, яке може викликати смерть немовлят [21, 22, 23]. Окрім цього, нітрати становлять особливий ризик для здоров'я населення, викликаючи порушення роботи таких систем організму як ендокринної, центральної нервової та кровообігу, призводити до захворювання щитоподібної залози тощо [24, 25, 26]. Доведені незаперечні факти про імунодепресивну дію нітратів, що може призвести до значного зниження резистентності організму, виникнення канцерогенних і мутагенних ефектів, розвитку різноманітних захворювань і скорочення тривалості життя [27, 28, 29].

Отже, враховуючи поширеність нітратного забруднення підземних вод, які використовує для пиття доросле і дитяче населення в Україні та інших країнах світу, актуальність встановлення ступеня ризику вживання води з понаднормативним вмістом нітратів для здоров'я населення різних вікових

категорій та дослідження особливостей біохімічних механізмів перебігу метаболічних процесів в організмі споживачів із урахуванням вікового аспекту не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Експериментальне дослідження метаболічних порушень в організмі за дії екзогенних токсикантів та при різних патологічних станах» (№ 0120U104148), при виконанні якої авторка досліджувала вплив нітратів на особливості метаболічних процесів в організмі щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою, що викладено в матеріалах дисертації.

Мета дослідження. Оцінити ступінь ризику для здоров'я населення різних вікових категорій та з'ясувати вплив нітратів на особливості метаболічних процесів в організмі щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою.

Завдання дослідження:

1. Визначити ступінь небезпеки реальних рівнів забруднення ґрунтової води Тернопільської області нітратами як пріоритетними токсикантами.
2. Дослідити вплив нітратів на особливості гемопоезу у щурів різних вікових груп за умов надходження їх з питною водою.
3. Встановити вікові особливості впливу нітратів на окремі показники білкового, ліпідного і вуглеводного обмінів в організмі щурів за умов надходження їх з питною водою.
4. Проаналізувати вплив нітратів на динаміку показників цитолізу у щурів різних вікових категорій за умов надходження їх з питною водою.
5. Вивчити вікові особливості реакції показників антиоксидантної системи на вплив нітратів у щурів різних вікових категорій.

6. На основі проведених досліджень та отриманих результатів оцінити ступінь ризику для здоров'я населення різних вікових категорій при вживанні питної води з понаднормативним вмістом нітратів.

Об'єкт дослідження: вплив нітратів на теплокровний організм різного віку при надходженні їх з питною водою.

Предмет дослідження: ретроспективний аналіз вмісту нітратів у питній воді, оцінка ступеня ризику на здоров'я населення різних вікових груп та вікові особливості впливу нітратів на організм щурів при надходженні їх з питною водою.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання впливу різних концентрацій нітратів питної води); лабораторні: клінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (визначення показників білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів, маркерів цитолізу й інтенсивності системи антиоксидантного захисту), гістологічні (оцінка якісного і кількісного аналізу структурних пошкоджень кісткового мозку), математико-статистичні (обробка отриманих цифрових результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами проведених експериментальних досліджень отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про вікові особливості метаболічних процесів під час вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів.

Встановлено, що районами Тернопільської області з найбільшою кількістю взірців, у яких рівень нітратів перевищував ГДК у 2016–2021 рр. були Борщівський, Заліщицький і Підволочиський. З'ясовано, що середньодобова доза надходження нітратів до організму людини в цих районах перевищує референтну, що свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів для споживачів цієї питної води. Найвищі середньодобова доза та коефіцієнт небезпеки спостерігалися у дітей.

Доведено, що вживання питної води з понаднормативною концентрацією нітратів проявляється структурно-морфологічною дезорганізацією кровотворення, що супроводжується змінами в кістковому мозку та периферичній крові. У віковому аспекті більш виражені зміни виникають у статевонезрілих щурів за умови вживання води з вмістом нітратів 500 мг/л.

Уперше з'ясовано достовірне зростання у статевозрілих щурів в порівнянні зі статевонезрілими рівня загального холестерину, тригліцеридів, загального білка, каталази та церулоплазміну при надходженні нітратів з питною водою у досліджуваних концентраціях. Встановлено, що нітрати у концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л зумовлюють достовірні різнонаправлені зміни відносної маси печінки та глюкози крові у щурів дослідних груп обох вікових категорій.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати вказують на існування потенційного ризику для населення, особливо дитячого, яке вживає питну воду підземних джерел з понаднормативною концентрацією нітратів, про що свідчить розрахований коефіцієнт небезпеки, який відповідає середньому ризику шкідливих неканцерогенних ефектів, що вимагає від працівників первинної ланки медичної допомоги – сімейних лікарів постійного проведення просвітницьких заходів.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрах загальної гігієни й екології та патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, гігієни та екології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету та загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Авторка особисто здійснила патентно-

інформаційний пошук та аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної роботи, провела ретроспективний аналіз результатів моніторингу зрізів питної води та експериментальні дослідження на тваринах.

Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Гістологічні дослідження кісткового мозку виконано за технічною допомогою працівників імуногістохімічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Здобувачка самостійно виконала аналіз та статичне опрацювання отриманих результатів, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки і практичні рекомендації та впровадила отримані результати у навчальний процес. Разом із науковим керівником розроблено тему дослідження та його дизайн, визначено мету і завдання дослідження, сформульовано висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, авторці належать аналіз літератури, дані експериментальних досліджень, їх статистична обробка та підготовка матеріалу до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати досліджень оприлюднені на всеукраїнських науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Довкілля та здоров'я» (Тернопіль, 2019, 2021, 2022 рр.), XXV, XXVI та XXVII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2021, 2022, 2023 рр.), науково-практичних конференціях «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2022, 2023 рр.), науковому симпозіумі з міжнародною участю з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку» (Тернопіль, 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2022 р.), науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (Київ, 2022 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022 р.), Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених (Чернівці, 2023 р.), 5th RECOOP International Student Conference and 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference (Budapest, 2023), LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукових праці, зокрема 6 статей у фахових виданнях України (1 – у виданні, що індексується у базі SCOPUS), 1 – в іноземному періодичному виданні, 15 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 196 сторінках друкованого тексту і складається з таких розділів, як вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел, що містить 343 бібліографічні описи, та додатки. Робота проілюстрована 14 таблицями і 34 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 53 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ПИТНОЇ ВОДИ З НІТРАТАМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Значення хімічного складу води для здоров'я людини

Вода – одна з найголовніших речовин в природі, без якої неможливе життя. Від якості і кількості спожитої води залежить здоров'я людини, адже вона бере участь у всіх процесах обміну речовин і енергії в живому організмі та забезпечує нормальний перебіг процесів синтезу білків, жирів, вуглеводів. Без води неможливі травлення, дихання, анаболізм і катаболізм в будь-якому живому організмі. Водночас вода може бути джерелом багатьох захворювань внаслідок мікробного, хімічного або радіонуклідного забруднення [30, 31].

Забезпечення населення доброякісною питною водою, безпечною в епідемічному відношенні та нешкідливою за хімічним складом, є важливою умовою для запобігання захворювань та безпосередньо сприяє досягненню доброго здоров'я та благополуччя [32].

В процесі свого формування природні води контактують із різноманітними породами, мінералами, розчиняють їх і доповнюють свій склад різними хімічними елементами [33, 34]. В результаті цього у питній воді підземних джерел можуть міститися різні кількості макро- і мікроелементи, які під час споживання її надходять в організм споживачів. Відомо, що з питною водою людина отримує до 25% добової потреби хімічних речовин [35].

Хімічні елементи, які надходять в організм людини з водою мають значущу фізіологічну цінність порівняно з тими елементами, що надходять із продуктами харчування [36]. Тому дуже важливо, щоб сольовий склад питної

води не порушував стабільність хімічного складу організму людини, що може призвести до порушення здоров'я людини [37, 38].

Аналіз численних проведених наукових досліджень свідчить, що існує тісний зв'язок між хімічним складом води та рівнем захворюваності населення. Доведено, що зниження або перевищення кількості того чи іншого макро- та мікроелементу в питній воді призводить до фізіологічних зрушень в організмі людини, а часто є основною причиною формування патологічних станів і викликає розвиток різних неінфекційних захворювань. Останніми роками спостерігають збільшення таких захворювань як в Україні, так і у світі [39–44].

За даними ВООЗ, через вживання води несприятливого сольового складу більш ніж два мільярди людей у світі мають хронічні захворювання. Згідно з даними літератури, найзалежнішими від гідрохімічного складу питної води є ендемічні захворювання, патологія серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [45].

З питною водою в організм людини надходить багато різних хімічних речовин. Одні з них надзвичайно необхідні для життя і здоров'я, інші не мають великого значення, а є й такі, які можуть зашкодити людині [46, 47]. Систематичне вживання води, що містить шкідливі речовини, в кількостях, які перевищують допустимі межі, або корисні хімічні елементи в кількостях, нижчих за фізіологічні норми, призводить до певних фізіологічних змін і формування патологічних станів [38]. Наприклад, нестача фтору у питній воді призводить до виникнення карієсу, а його надмірна кількість – до флюорозу, чинить токсичний вплив на серцево-судинну і центральну нервову системи, а також на роботу печінки, нирок, щитоподібної залози [48–52].

Встановлено, що тривале вживання питної води з жорсткістю понад 10 мг-екв/л внаслідок високого вмісту кальцію призводить до патологічних змін із боку серцево-судинної та сечовостатевої систем. Підвищений вміст у воді заліза негативно впливає на печінку, шкіру людини [53, 54].

Негативний вплив на здоров'я населення різних хімічних речовин, які забруднюють воду, знайшов своє підтвердження в результатах значної кількості експериментальних та епідеміологічних досліджень [54].

Було встановлено, що підвищений рівень алюмінію в питній воді вчені пов'язують з деменцією та хворобою Альцгеймера [55, 56, 57], а миш'як викликає захворювання шкіри та рак легенів [58, 59, 60]. Кадмій може негативно впливати на нирки [61, 62].

Радон може викликати рак легень, уранові захворювання нирок і зниження фертильності [63, 64, 65], сурма підвищує рівень холестерину [66, 67], а барій викликає кишкові та серцево-судинні захворювання [68, 69].

Вживання води з підвищеним вмістом свинцю може негативно вплинути на репродуктивну функцію організму, сприяти виникненню онкологічних захворювань, а при хронічній інтоксикації може викликати порушення кровотворної системи [70, 71, 72].

Підвищена мінералізація питної води негативно впливає на секреторну діяльність шлунку, порушує водно-сольовий баланс, що може викликати різні небажані фізіологічні відхилення в організмі [73, 74].

Мало мінералізована вода під час тривалого вживання теж може викликати несприятливі фізіологічні порушення в організмі (зокрема, зменшення вмісту хлоридів в тканинах, тощо) [75, 37]. Встановлено, що споживання м'якої води призводить до значного зростання серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда та інших. З іншого боку, вживання води з високою жорсткістю призводить до відкладання солей у суглобах і каменів на зубах, сприяє виникненню сечокам'яної хвороби та погіршує роботу жовчних проток, викликає сухість шкіри [76, 77].

Солі натрію впливають на регуляцію осмотичного тиску і водного обміну, а також на білковий обмін в організмі споживачів. Калій разом із натрієм виводять з організму зайву рідину, чим перешкоджає утворенню набряків, беруть участь у надходженні кисню до мозку, передають нервові

імпульси та підвищують розумову і фізичну активність, виводять із організму шлаки і токсини, тим самим зменшуючи ризик алергічних реакцій [78, 79, 80].

Встановлено, що споживання питної води фізіологічно неадекватного сольового складу особливо негативно впливає на здоров'я дитячого населення. Знайдено достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили між окремими показниками якості питної води (загальна жорсткість, вміст фторидів, вміст нітратів) та динамікою антропометричних показників [81].

Але найбільший ризик для здоров'я населення під час споживання питної води становлять, як свідчать дослідження [82, 83], підвищений вміст нітратів, заліза та недостатній вміст йоду, фтору та магнію. Нітрати або солі азотної кислоти надзвичайно поширені в навколишньому середовищі. Вода, забруднена цими солями, небезпечна для людей, а особливо для дітей у перші місяці життя. Її вживання призводить до такого тяжкого захворювання, як водно-нітратна метгемоглобінемія, впливає на роботу нервової та серцево-судинної систем, на розвиток ембріонів, може призвести до виникнення злоякісних пухлин [84, 85,86]. Але водночас при величезній кількості проведених наукових досліджень про вплив питної води різного хімічного складу на організм ссавців, досі недостатньо вивченими є закономірності впливу окремих хімічних елементів на певні метаболічні процеси в організмі споживачів [45, 87].

За результатами аналітичного огляду наукової літератури можна стверджувати, що питна вода є не лише життєво необхідним елементом доквілля, а й може бути потенційним джерелом надходження різних хімічних елементів і не завжди необхідних та корисних для організму людини, а й часом токсичних і небезпечних для здоров'я. Тому виявлення та усунення впливу питної води несприятливого хімічного складу на організм людини є важливим чинником попередження виникнення різних неінфекційних

захворювань. Забезпечення населення якісною водою, яка відповідає санітарно-гігієнічним і епідеміологічним вимогам, є однією з основних умов збереження здоров'я людини та продовження її життя.

1.2 Проблеми нітратного забруднення підземних вод в Україні та світі

Однією з найактуальніших проблем сьогодення в світі є якість питної води, яку споживає населення. Для її отримання використовують як поверхневі, так і підземні джерела прісної води. Але не завжди їх якість відповідає чинним санітарним нормам внаслідок забруднення промисловими, побутовими та сільськогосподарськими стоками, у складі яких дуже часто містяться токсичні і канцерогенні хімічні речовини [88–92].

Одним із показників якості питної води є нешкідливість її хімічного складу, що надзвичайно важливо для формування здоров'я населення [13]. Такою водою населення насамперед повинні забезпечувати за допомогою централізованого водопостачання, де постійно контролюється її якість. Водночас 5,7 млн городян, які проживають в селищах міського типу, в приватному секторі міст і обласних центрів та 11,7 млн сільського населення споживають воду із колодязів та індивідуальних свердловин, що живляться ґрунтовими водами, які не завжди відповідають вимогам, що пред'являються до питної води, призначеної для споживання людиною [93].

Зазвичай такі індивідуальні джерела водопостачання незахищені від забруднення поверхневими та дощовими стоками й іншими забруднювачами тому, що розкривають верхні водоносні горизонти та живляться водою з підземних вод, які залягають неглибоко. Дуже часто якість води в них не контролюють, а самі облаштування споруд для забору води та її подачі споживачам перебувають у незадовільному санітарно-технічному стані [1, 94, 95].

Моніторинговими дослідженнями лабораторних центрів України впродовж останніх п'яти років (з 2016 по 2020 рр.) було виявлено, що питома вага досліджених зрізів питної води з джерел нецентралізованого водопостачання, які не відповідали вимогам за санітарно-хімічними показниками, становила понад 30 %: у 2016 р. – 33,2 %, у 2017 р. – 32,6 %, у 2018 р. – 34,4%, у 2019 р. – 30,4% та у 2020 р. – 32,6%. Дещо менший відсоток невідповідності був за мікробіологічними показниками: у 2020 р. – 22,6 % , у 2019 – 24,6 %, 2018 р. – 23,4 %, у 2017 р. – 20,4 % та у 2016 р.– 23,1 % [96].

Аналіз зробленим в ході моніторингу якості води з різних джерел, розташованих в населених пунктах всіх областей України, який проводило Всеукраїнське водне товариство WaterNet у межах проєкту «Карта якості води України», на 1 червня 2023 року разом із незалежними лабораторіями (партнерами проєкту) був зроблений аналіз більше, ніж 61,5 тис. зрізів води, зокрема, понад 12 тис. водопровідної води, 48 тис. води зі свердловин і 8,3 тис. зрізів води з колодязів. В результаті моніторингу було встановлено, що в Україні найгіршою за якістю є колодязна вода. Вона дуже часто не відповідає стандарту на питну воду ДСанПіН 2.2.4-171-10 за такими показниками як загальна твердість, каламутність, вміст марганцю і нітратів. Відсоток нестандартних зрізів води з колодязів у 2010–2019 роках за загальною твердістю становив 70,8 %, за каламутністю – 48 %, за марганцем – 34 %, за нітратами – 56 % [97]. І якщо три перших показники зумовлені геохімічними особливостями формування і розміщення підземних вод, то підвищений вміст нітратів найчастіше викликаний забрудненнями внаслідок зростаючого антропогенного навантаження на природні екосистеми та розбалансування ґрунтових процесів [98].

Отже, згідно з літературними джерелами, впродовж останніх років зберігається тенденція до погіршення якості підземних вод в Україні та

інших країнах світу внаслідок надходження до підземних горизонтів різних забруднювачів, серед яких одним із найпоширеніших є нітрати [8, 98–102].

Відомо, що нітрати – це безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні у воді. Вони утворюються під час взаємодії азотної кислоти з відповідними металами, або їхніми оксидами чи гідроксидами. Нітрати присутні у воді, ґрунті та продуктах харчування внаслідок природного кругообігу азоту [103]. Вони входять до складу органічних і неорганічних мінеральних добрив, які широко використовують у сільському господарстві. Під час внесення на поля нітратів більше, ніж рослини можуть їх засвоїти через коріння, їх надлишки накопичуються в ґрунті і разом з опадами проникають у ґрунтові і підземні води. А потім із водою та продуктами рослинництва – в організм людини [104, 105]. Дослідження виявили, що споживання нітратів з питною водою може бути шкідливішим, ніж споживання з їжею, приблизно у 1,25 рази. Це пов'язано з тим, що харчові продукти можуть містити антиоксиданти, в вода – ні [85].

Відомо, що найпоширенішими у використанні є нітрат натрію (NaNO_3), нітрат амонію (NH_4NO_3), нітрат срібла (AgNO_3) і нітрат калію (KNO_3). Їх широко використовують як добрива у сільському господарстві, у виробництві скла, як окислювачі у піротехніці, у харчовій консервній промисловості та як стабілізатор кольору м'ясних продуктів, у медицині [106, 107, 108].

Відомо, що найвикористовуванішими харчовими добавками є нітрит натрію, нітрит калію (марковані як E250, E249), нітрат натрію і нітрат калію (E251, E252). Нітрити, додані до м'ясного продукту, викликають червоне забарвлення, що є результатом багатьох складних реакцій, пов'язаних зі зміною ступеня окислення іона заліза в міоглобіні, локалізованому в м'язах. Крім цього, ці солі мають антиоксидантну активність, запобігають росту мікроорганізмів і надають приємний смак м'ясним виробам [109].

Встановлено, що у невеликих кількостях нітрати безпечні, оскільки не відносяться до отруйних речовин і в мінімальній кількості існують практично у кожному продукті, який ми вживаємо в їжу. Це природні речовини, які самі собою входять до складу рослинних і живих організмів [110].

Існує думка, що у певних дозах нітрати навіть корисні для людини. Так, в результаті численних невеликих лабораторних досліджень було показано сприятливий вплив споживання неорганічного NO_3 на артеріальний тиск, функцію ендотелію, цереброваскулярний кровотік, когнітивні функції та ефективність фізичних вправ. Проте практичне використання результатів цих невеликих лабораторних досліджень у «реальне» впровадження ще потребує ретельного аналізу [111].

Великою проблемою є те, що нітрати не можна виявити без лабораторних досліджень, адже вони не впливають ні на запах, смак чи прозорість води навіть при великій концентрації. Відстоювання чи використання побутових фільтрів не можуть знизити їх вміст у питній воді, а кип'ятіння забрудненої нітратами води навіть збільшує її токсичність на 39–86 % [14].

Тому практично у всіх країнах світу (і в Україні теж) встановлено максимально допустимий рівень вмісту нітратів у питній воді на рівні 50 мг/л. Є офіційна інформація про намір ВООЗ переглянути ГДК нітратів у питній воді у сторону зменшення внаслідок появи нових даних про токсичність нітратів, особливо їх синергічної взаємодії з іншими токсикантами. Слід відзначити, що токсичність нітратів проявляється і під час напуванн сільськогосподарських тварин і птиці [112].

Існують декілька основних джерел надходження нітратів у довкілля. По-перше – це природне надходження нітратів, яке відбувається внаслідок гниття органічних решток. Спочатку під дією мікроорганізмів із білків тваринного та рослинного походження утворюються сполуки амонію, які під час контакту з повітрям окиснюються до нітритів і нітратів. Зазвичай

кількість таких забруднень досить невелика і не спричиняє негативного впливу на якість води [113, 103, 114].

Сюди також можна віднести надходження нітратів до підземних вод внаслідок деяких геологічних особливостей: наприклад, повільне поповнення підземних вод внаслідок кліматичних змін, низька швидкість потоку води в поєднанні з дуже низькою швидкістю обміну води, несприятлива захисна функція покривних шарів ґрунту, низький рівень підземних вод, невисока здатність ґрунту до утримання нітратів і високий потенціал мінералізації азоту [115, 116].

Останніми роками на території різних областей України при сталих об'ємах опадів зросла їх інтенсивність (час, за який вони випадають) та середня температура повітря [117]. Це призвело до зменшення кількості підземних вод, особливо в неглибоких шахтних колодязях, проте концентрація розведених у ній речовин зросла, зокрема і нітратів.

Ще одним природним джерелом надходження нітратів для людини можуть бути харчові продукти. Багатим натуральним джерелом неорганічних нітратів у раціоні людини є зелені листові овочі (шпинат, рукола), буряк та інші овочі [118, 119, 120]. Проте кількість нітратів у продуктах харчування рослинного походження може значно збільшуватися в результаті неконтрольованого використання азотних добрив. Є дані, що в Україні майже шоста частина всієї сільськогосподарської плодоовочевої продукції містить нітрати у концентраціях, які перевищують максимально допустимий рівень, що є дуже небезпечно для споживачів. Використання нітратних харчових добавок у сировині та продуктах харчування, які додають зазвичай до м'ясних виробів для покращення їх харчових показників і пригнічення росту деяких мікроорганізмів, теж слугують причиною надходження нітратів в організм людини [121, 122].

За даними наукових публікацій, основним антропогенним джерелом забруднення поверхневих і підземних вод нітратами, як в Україні, так і в

світі, вважають сільське господарство [123, 124]. А саме надмірне внесення неорганічних азотних та органічних добрив. Оскільки вони добре розчинні у воді та практично не затримуються в ґрунті, тож мають здатність проникати на досить великі відстані, забруднюючи води [125, 126].

Ще одним джерелом забруднення підземних вод є великі тваринницькі комплекси, які в Україні зараховують до об'єктів підвищеної екологічної небезпеки. Дуже часто через порушення технології утримання тварин і зберігання відходів (гною, посліду, рідких виділень) азот, фосфор та інші поживні речовини можуть потрапляти у підземні і поверхневі води, несучи шкоду довкіллю і забруднюючи питні води нітратами [127, 128].

Також до антропогенних джерел нітратів можна віднести стічні води і викиди промислових виробництв. Концентрація нітрогену амонійного у стічних водах досить висока і у підприємств молочної промисловості становить 10,6–22 мг/дм³, м'ясокомбінатів – 50–80 мг/дм³ та рибоконсервних заводів – 30–35 мг/ дм³ [114].

Досить часто гази хімічних підприємств азотної та нафтопереробної промисловості теж містять багато NO₂. Цей газ під час взаємодії з водою та киснем повітря утворює азотну кислоту. Крім так званих «кислотних дощів» азотна кислота здатна вступати в реакції з мінералами й утворювати нітрати, які також потрапляють у водойми [129].

Небезпека нітратного забруднення ґрунтових вод полягає в тому, що одного разу потрапивши до водоносного горизонту, найближчого до поверхні, воно може зберігатися дуже тривалий період – десятки років на відміну від поверхневих вод, де концентрації нітратів можуть швидко змінюватися внаслідок поверхневого стоку добрив, поглинання фітопланктоном і денітрифікації бактеріями [130, 131].

Нітратне забруднення ґрунтових вод, які використовують для побутових потреб, є нагальною проблемою не лише для України, але й для всіх країн світу. І впродовж багатьох років вона не лише не втратила свою

актуальність, а навпаки, збільшилася. Проведений аналіз наукових публікацій зарубіжних науковців, присвячених дослідженню нітратів у підземних водах показав, що їх кількість зросла з 20 статей, опублікованих у 1990 році до 280 статей, опублікованих у 2021 році. Це підкреслює зростаючий інтерес і занепокоєння науковців щодо цієї теми [132].

Під час дослідження рівня нітратного забруднення підземних вод різних територій було встановлено, що 30 регіонів Африки з 94 обстежених, 20 регіонів Азії (а саме в Індії, Палестині, Саудівській Аравії та деяких районах Китаю і Пакистану) із 93 обстежених та 9 регіонів Європи з 71 обстеженого перебувають у критичній ситуації. Окрім цих, є частина регіонів, у яких 25 % взірців води з підземних джерел мають кількість нітратів понад 50 мг/л. Це 16 регіонів у Європі, 19 – в Азії та 10 – в Африці. Америка повідомляє лише про 5 регіонів із 34 обстежених, де понад 25 % зразків води підземних джерел мають концентрацією NO_3^- , що перевищує рекомендоване ВООЗ значення [132].

Вміст нітратів у воді був у межах від 57 до 215 мг/л, хоча були зразки, де він досягав величини 300, а у деяких взірцях навіть вище за 600 мг/л [133, 134].

Хоча сполуки азоту в нормі можуть бути присутні в навколишньому середовищі з природних джерел, наприклад, з магматичних порід, атмосферних опадів і симбіозів деяких рослин, а також ціанобактерій і деяких гетеротрофів [136]; основною проблемою нітратів є їх різке зростання останніми роками у підземних і поверхневих водах внаслідок антропогенного забруднення. Основними антропогенними джерелами нітратного забруднення є органічні та неорганічні добрива, багаті азотом, які використовують для сільськогосподарських потреб, скидання погано очищених побутових і промислових стічних вод і фільтрат зі звалищ [135].

Аналіз низки публікацій дав змогу зробити висновок, що багато авторів вказувало на сільськогосподарську діяльність із використання азотних

добрив, погане очищення стічних вод і відходи тваринництва як основні антропогенні джерела забруднення підземних вод, які використовують для побутових потреб у Туреччині, Греції, Іспанії, Франції, Македонії, Великобританії, Словенії, Албанії, Хорватії, Польщі, Сербії [124, 136–144]. Стосовно України, то практично немає області, де не визначалися б наднормативний вміст нітратів у підземних водах, яку споживають люди [145–148].

У більшості західних областей ситуація з якістю питної води хоч і краща ніж загалом в Україні, але все-таки часом досить критична для всіх джерел водопостачання. Загальною проблемою для цих регіонів є високий вміст нітратів у колодязній воді. У Львівській та Івано-Франківській областях частка взірців із кількістю нітратів вище за санітарні норми становить 20 %, у Чернівецькій області – 35 %, у Тернопільській і Рівненській областях – 45 %, у Волинській – 55 % [149]. Спільним між цими областям є те, що всі вони розміщені в межах Волино-Подільського артезіанського басейну і для водопостачання населення та підприємств народного господарства використовують підземні води, які відносяться до четвертинного та неогенового водоносних горизонтів цього артезіанського басейну. Тому і проблеми з якістю цих вод є подібними у всіх областях Західного регіону [150].

Забруднення цих вод зазвичай носить локальний характер і спостерігається у свердловинах, індивідуальних колодязях і каптованих джерелах. Основними забруднювачами є переважно нітрати, вміст яких в окремих колодязях сягає 500 мг/дм^3 при ГДК до 50 [151]. І хоча останніми роками спостерігають зменшення застосування мінеральних добрив і пестицидів на полях Західного регіону, що призвело до деякого поліпшення якісного складу підземних вод, але для агропромислових районів проблема присутності у підземних водах, які використовують для господарсько-питного водопостачання, залишкових кількостей пестицидів і сполук групи

азоту (а саме нітратів та нітритів) залишається актуальною [152]. Аналіз результатів моніторингу якості питної води [12] встановив, що у межах сільських населених пунктів на території України вміст нітратів перевищує ГДК від 1,3 до 13,6 разів, яка відповідно до ДСанПін 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» не повинна перевищувати 50 мг/дм³. За даними інших джерел, в окремих децентралізованих джерелах водопостачання Черкаської області концентрація нітратів перевищувала ГДК до 18 разів і становила до 900 мг/дм³ [153].

Отримані результати аналітичного огляду наукової літератури вказують, що зазначена проблема є дуже гострою для більшості областей України, зокрема Тернопільщини, де величезні площі зайняті сільськогосподарськими угіддями. Хімізація сільського господарства виявляється дуже небезпечною під час порушень технологічних норм застосування та зберігання хімічних речовин. Дуже часто в колодязях, воду з яких впродовж багатьох років без обробки вживає населення, нітрати визначаються в кількостях, які значно перевищують ГДК.

1.3 Вплив нітратів на організм людини

Нітрати є природним компонентом кругообігу азоту в природі і містяться в ґрунті та воді. Вони необхідні рослинам для росту, є продуктами обміну речовин в організмі людей і тварин, без них неможливі складні біологічні процеси синтезу білків. Самі собою нітрати малотоксичні речовини і не приносять великої шкоди для здорової людини, тому що швидко виводяться з організму [17Ю, 154].

Надходження нітратів у безпечних кількостях у більшості людей не буде впливати на здоров'я. Допустима добова доза нітратів для дорослої

людини встановлена на рівні 5 мг/кг/добу, а для дітей раннього віку відповідно 2,5 мг/кг/добу [28].

Але якщо споживати нітрати з їжею або водою надто багато, то вони можуть викликати гостре або хронічне отруєння нітратами. Гостре отруєння зазвичай виникає під час одноразового потрапляння в організм високих доз нітратів. Його симптомами є: запаморочення, сильний головний біль, потемніння в очах; виражена синюшність шкіри і слизових оболонок (дуже рідко може бути різка блідість); різка загальна слабкість, сонливість, у дітей неспокійна поведінка, задишка; порушення координації рухів; зниження артеріального тиску, тахікардія. У важких випадках з'являються судоми, непритомність, коматозний стан [110, 147].

Під час тривалого вживання забрудненої нітратами води і овочів розвивається хронічна нітратна інтоксикація. В результаті в організмі людини виникає ціла низка порушень: зростає концентрація метгемоглобіну крові більш як 2 %, що спричиняє кисневе голодування органів і тканин; можливий розвиток хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як гастрити, гастродуоденіти, виразкова хвороба, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів; захворювання і порушення функції нирок; порушення зі сторони нервової і серцево-судинної систем, дистрофічні зміни в серцевому м'язі. Нітрати також сприяють розвитку алергічних хвороб. Особливо небезпечна дія нітратів у період вагітності, оскільки вони можуть спричинити загрозу переривання вагітності і бути причиною вроджених вад розвитку у немовлят [155, 156].

Відомі токсичні ефекти впливу нітратів на організм людини полягають у тому, що потрапляючи в шлунково-кишковий тракт, вони відновлюються до нітритів, які завдяки своїм окислювальним властивостям в 30 разів токсичніші за нітрати. Нітрити є солями азотистої кислоти. Саме вони посправжньому небезпечні для людини і можуть завдати йому непоправної шкоди, як прямої, так і непрямої [110, 157, 158].

Основним біологічним ефектом нітриту для людини є його участь в окисленні нормального гемоглобіну (Hb) до метгемоглобіну (MetHb), який нездатний транспортувати кисень до тканин. Залізо в гемоглобіні зазвичай перебуває в стані Fe^{2+} . Нітрити окислюють його у трьохвалентний Fe^{3+} з утворенням MetHb, який втрачає здатність переносити молекулярний кисень і зменшує здатність постачати кисень до тканин. Це призводить до гіпоксії клітин організму [159, 160]. Кисневе голодування належить до тих пошкоджувальних чинників, які впливають не на конкретний орган або систему, а порушують загальний метаболізм всього організму [161, 162, 163].

Існують публікації [164, 165], де висловлюють припущення, що нітрити здатні інгібувати не лише гемоглобін, але й інші гемовмісні протеїни зокрема цитохроми електронтранспортного ланцюга мітохондрій. Особливо чутливі до токсичної дії нітратів і продуктів їх відновлення – нітритів, діти, вагітні, хворі на хронічну патологію органів кровотворення, нервової, кардіореспіраторної систем, а також особи похилого віку [17, 166, 167].

Одне з найнебезпечніших захворювань, яке виникає внаслідок надмірного надходження в організм дітей нітратів і нітритів, є набута воднонітратна метгемоглобінемія або «синдромо синього малюка». Вона призводить до кисневого голодування тканин і органів дитячого організму та навіть може викликати смерть. Немовлята віком до 4 місяців найбільше піддаються ризику несприятливих наслідків для здоров'я через споживання сумішей, які приготовлені на воді з високим вмістом нітратів [168–171]. Гастроентерит із блювотою та діареєю може посилити утворення нітритів у малюків і, як повідомляють, є основним чинником ризику метгемоглобінемії у немовлят [172, 173, 174].

В Україні, незважаючи на всі профілактичні заходи щодо запобігання захворюваності на метгемоглобінемію, щороку реєструють нові випадки хвороби. Лише останніми трьома роками спостереження була зареєстрована така кількість постраждалих внаслідок отруєння нітратами або

неінфекційного захворювання на водно-нітратну метгемоглобінемію: у 2020 році – 5 випадків (у Харківській та у Полтавській областях); у 2019 році – 7 випадків (у Житомирській, Полтавській, Харківській і Чернігівській областях) та у 2018 р. – 3 випадки (у Рівненській і Полтавській областях). Варто відзначити, що вміст нітратів у колодязній воді перевищував ГДК від 8 до 4 разів [96]. Встановлено, що нітратна метгемоглобінемія може виникати не лише у дітей, а й у вагітних жінок, а також хворих на виразкову хворобу шлунку та злоякісні пухлини. Ця обставина вказує, що значну роль у розвитку нітратної метгемоглобінемії мають різні додаткові чинники, зокрема ослаблення організму, порушення обміну речовин і гормональних процесів, супровідні патологічні стани, зміна кислотності шлункового соку [153, 175].

Дослідження на тваринах показали, що нітрати від матері можуть проникати через плаценту до плода, впливати на плід внутрішньоутробно та посилювати несприятливі наслідки, такі як аборти, вроджені дефекти, гастрошизис, мікрофтальмія, анофтальмія та черепно-лицьова гіпоплазія [176, 177, 178].

Останні епідеміологічні дані свідчать про зв'язок між споживанням майбутньою матір'ю нітратів із питної води та впливом на розвиток потомства. Є дані, що нітратна інтоксикація у вагітних викликає анемію, може збільшити ризик ускладнень вагітності, викликати передчасні пологи або прееклампсію [179, 180, 181].

На думку науковців, причиною несприятливих наслідків вагітності і пологів, викликаних нітратами, є його відновлення до нітриту, який призводить до перетворення гемоглобіну на метгемоглобін. Останній не може переносити кисень і в такий спосіб викликає гіпоксію в клітинах і тканинах організму [182, 183].

Було припущено, що рівень нітратів у плазмі плода може бути вищим, ніж рівень нітратів у матері, оскільки нітрати або нітрити можуть переходити до плода, а фетальний гемоглобін особливо вразливий до окислення [184].

Крім того, антиоксидантний захист є відносно недостатнім у новонароджених, і навіть якщо антиоксиданти присутні, вони неповністю пом'якшують окислювальний/нітрозативний стрес або його наслідки [185].

Іншими запропонованими причинами потенційного впливу нітратів на репродуктивне здоров'я жінки можуть бути утворення N-нітрозосполук і порушення роботи ендокринної системи, а саме щитоподібної залози, які також є результатами впливу нітратів на організм [85, 186].

Довготривалий вплив води з нітратами на чоловіків негативно впливає на функцію сім'яників, тобто може бути однією з причин безпліддя [187].

Однак є частина науковців, які ставлять під сумнів отриману інформацію через неможливість зробити однозначний висновок щодо причинно-наслідкового зв'язку між кількістю нітратів у питній воді і проблемами з репродуктивною функцією. Тому потрібні подальші дослідження, щоб визначити взаємозв'язок між впливом нітратів і нітритів на матір та їх впливом на перебіг вагітності і розвиток плода.

Ще одна дуже серйозна небезпека впливу підвищеного вмісту нітратів і нітритів на організм полягає у тому, що вони утворюють N-нітрозосполуки, які володіють мутагенною та канцерогенною діями і мають високу гепато- та нефротоксичність [188, 189].

Це відбувається внаслідок взаємодії нітритів, які утворилися з нітратів води, з аліфатичними й ароматичними амінами в організмі людини. Результати деяких досліджень викликали занепокоєння щодо ризику виникнення раку під впливом нітратів і нітритів, які використовувалися як консерванти та харчові добавки, що покращують колір м'яса.

Окремими дослідниками отримані незаперечні факти про імунодепресивну дію нітратів, яка проявляється значним зниженням

стійкості організму до дії канцерогенних і мутагенних агентів, що може призвести до розвитку різноманітних захворювань і скорочення тривалості життя [85]. Низкою вчених було встановлено, що нітрати і нітрити мають канцерогенні властивості, які в результаті тривалого впливу на епітелій шлунку можуть ініціювати утворення злоякісних пухлин [12, 190] або підвищувати ризик розвитку колоректального раку (навіть при рівнях нітратів у питній воді нижчих за теперішні стандарти) [27, 191].

Тим не менш, опубліковані результати досліджень на людях щодо зв'язку між споживанням нітратів та нітритів і ризиком раку є суперечливими. З одного боку існує багато доказів зв'язку між споживанням нітратів і нітритів та вищим відносним ризиком раку молочної залози, шлунка, стравоходу, щитоподібної залози, тощо [25, 192]. З іншого боку, недавній аналіз епідеміологічних досліджень вказав на слабкий зв'язок між харчовими нітратами та ризиком раку, тоді як у разі харчових нітритів залежність була помітнішою [193, 194]. Автори підкреслюють складність оцінки ризику через безліч взаємодій між харчовими компонентами, а також через різноманітність населення.

За класифікацією Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC) нітрати та нітрити відносяться до групи речовин, які «імовірно канцерогенні для людини» (група 2A) за певних умов (тобто при умові утворення в організмі людини такого канцерогенна як N-нітрозосполуки) [106].

Також нітрати можуть призводити до порушень роботи ендокринної та центральної нервової систем, викликати захворювання щитоподібної залози тощо. Відомо з літературних джерел, що нітрати можуть зменшувати кількість йоду, який поглинається щитоподібною залозою. Це може сприяти розвитку гіпотиреозу та впливати на метаболічні процеси в організмі на всіх стадіях розвитку. Все це негативно впливає на здоров'я населення, яке вживає воду з понаднормативною кількістю нітратів [195, 196].

Стосовно серцево-судинної системи, то нітрати також впливають на її функцію. Основним ефектом, який спостерігався під час уживання нітратів і нітритів була артеріальна гіпотензія. Водночас є дані, що нітрати можуть проявляти антиангінальні та судинорозширювальні властивості. Є навіть ліки, до складу яких входять нітрати, такі як метилнітрат, етилнітрат, амілнітрат, нітрогліцерин, нітрати целюлози та ін., які впливають на судинний тонус і діяльність серця (наприклад, нітрогліцерин, сустак тощо). Проте не варто забувати, що у високих дозах нітрати токсичні [197, 198, 199].

В опрацьованій нами літературі є дані, що деструктивний вплив нітритів і нітратів на організм зумовлений ініціацією вільнорадикальних процесів та пероксидного окиснення ліпідів, що призводить до пошкодження клітинних мембран, зниження активності імунної системи, змін антиоксидантної системи, активації окиснювальної модифікації протеїнів. Існують думки, що нітрити здатні інгібувати активність пероксидаз, внаслідок чого швидкість нейтралізації активних форм Оксигену знижується [200, 201].

Отримані дані свідчать, що нітрати можуть проявляти досить широкий спектр токсичної дії, яка пов'язана зі зниженням активності деяких ферментних систем, що беруть участь у тканинному диханні. Це призводить до розвитку різних патологічних змін, викликаних гіпоксією в тканинах організму з відповідними її проявами для кожного органу. Проте невиясненими до кінця залишаються вікові особливості виявлених змін.

РЕЗЮМЕ

На основі представлених літературних даних можна зробити висновок, що нітрати та нітрити дуже поширені речовини в навколишньому середовищі. Щорічне зростання їх вмісту у воді, повітрі та продуктах харчування призводить до збільшення надходження їх в організм людини. Важливим джерелом надходження нітратів в організм людини є питна вода децентралізованих джерел водопостачання. Не виникає сумнівів, що нітрати і

нітриди володіють широким спектром токсичної дії. Найнебезпечніша з них – виникнення метгемоглобінемії у дітей раннього віку, яка становить загрозу для їх здоров'я та життя.

Багато робіт присвячено дослідженню нітратного забруднення довкілля і його впливу на живий організм. Однак є низка аспектів, залишених без належної уваги, зокрема вплив нітратів на метаболічні процеси у віковому аспекті. Не до кінця розкритими залишаються питання впливу нітратів під час надходження з питною водою на особливості гемопоезу у щурів різних вікових категорій. Аналітичний огляд основних наукових публікацій вказує на потребу подальшого розширення і поглиблення моніторингу змін здоров'я населення від негативного впливу нітратів питної води децентралізованих джерел водопостачання, як основного джерела їх надходження в організм людини і насамперед в організм вагітних жінок і дітей до трьох років.

Враховуючи постійно зростаючу проблему нітратного забруднення ґрунтових вод, які використовують для питних потреб населення як в Україні, так і в інших країнах світу, це дослідження набуває особливої актуальності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота виконана на базах Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувачка лабораторії – старший науковий співробітник, к. біол. наук Лісничук Н. Є.), свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. до 25.09.2023 р. та міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувачка лабораторії – лікар-лаборант Волошин Г. Г.), свідоцтво про технічну компетентність № 32/17 від 29.12.2017 р. чинне до 28.12.2022 р.

Усі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) [151], і ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи на експериментальних тваринах не виявлено.

Проведене дослідження включало 2 етапи:

1 етап – ретроспективний аналіз показників якості питної води у децентралізованих джерелах водопостачання в районах Тернопільської області з 2016 по 2021 роки і розрахунок ступеня ризику вживання води з понаднормативним вмістом нітратів жителями різних вікових категорій, які проживають у цій місцевості та оцінка рівня захворюваності населення у районах, де кількість нітратів у питній воді перевищує ГДК.

2 етап – експериментальне дослідження впливу питної води з нітратами на організм щурів різного віку, а саме на особливості гемопоезу, рівень метгемоглобіну, зміни в кістковому мозку, масовий коефіцієнт печінки, білковий, вуглеводний, ліпідний обміни, цитолізні ферменти та антиоксидантну систему.

2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження

Для проведення ретроспективного аналізу показників якості питної води були опрацьовані результати моніторингу відповідності нормативам показників якості питної води із децентралізованих джерел за санітарно-хімічними показниками (а саме нітратами), проведені у лабораторії ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України» у 2016–2021 рр. Проаналізовано 5261 взіреть питної води з індивідуальних колодязів, особисто та працівниками ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», що використовують у харчуванні населення, зокрема дітей і вагітних жінок, в усіх районах Тернопільської області.

Для проведення експериментального дослідження з метою встановлення особливостей впливу нормативного та понаднормативного вмісту нітратів за умов надходження з питною водою використовували 60 безпородних білих щурів-самиць. Вони були розділені на дві вікові категорії: 30 статевозрілих з початковою масою тіла 180–200 г та 30 статевонезрілих з початковою масою тіла 60–80 г.

Тварин утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, за температури 18–22 °С, яка відповідала встановленим вимогам. Тварини мали вільний доступ до води і споживали її без обмежень.

Кожна вікова категорія була розділена на 5 груп. Контрольною групою були інтактні тварини, які вживали питну воду з міського водогону, яка за показниками хімічного і бактеріологічного складу повністю відповідає вимогам Державним санітарним правилам і нормам «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 400 від 12.05.2010 [13]. Тварини 1-ї групи вживали питну воду з вмістом нітратів 50 мг/л. Щури 2-ї групи вживали питну воду з вмістом нітратів 150,0 мг/л, 3-ї – 250,0 мг/л; 4-ї групи – 500,0 мг/л. Для створення модельних водних розчинів використовували питну воду з міського водопроводу, в яку, з урахуванням фонового рівня (наявність нітратів у кількості 11,3 мг/л) додавали нітрат натрію (NaNO_3) у необхідній дозі для досягнення концентрації в питній воді для споживання щурами у відповідних концентраціях 50, 150, 250, 500 мг на літр. Групи були відібрані шляхом рандомізації. Тривалість експерименту становила 30 днів.

Тварин виводили з експерименту шляхом кровопускання під тіопентал-натрієвим наркозом ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла) через 30 днів від початку досліду. Для дослідження брали сироватку крові з метою проведення лабораторних і біохімічних показників, проводили стерильну пункцію та здійснювали забір кісткового мозку з метою визначення морфологічних змін.

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1 Визначення показників гемопоезу

Загальний аналіз крові. Забір крові здійснювали під тіопентал-натрієвою анестезією з серця тварин. Отриману кров поміщали в вакуумні пробірки «Vacumed» для загального аналізу крові. Дослідження показників периферичної крові здійснювали автоматичним гематологічним аналізатором «Yumizen H500». Визначали рівень гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту,

середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, базофілів та еозинофілів, тромбоцитів середній об'єм тромбоцита та гетерогенність тромбоцитів.

Визначення рівня метгемоглобіну. Кров тварин поміщали в стерильні пробірки «Plasti medical». Визначення рівня метгемоглобіну в г/л здійснювали наборами БХ 025-04 (для визначення вмісту метгемоглобіну за методом Горячковського). Принцип методу: фракції загального гемоглобіну (крім метгемоглобіну) при взаємодії з заліzosиньородистим калієм окислюється в метгемоглобін, який визначають при довжині хвилі (619–630) нм. Останній утворює з ацетонціангідридом забарвлений ціанметгемоглобін, який не має смуги поглинання при (619–630) нм. За зменшенням оптичної густини розчинів визначають вміст метгемоглобіну.

Розрахунок метгемоглобіну проводили за формулою:

$$\text{Метгемоглобін} = \frac{C \text{ гемоглобіну} \times C \text{ метгемоглобіну}}{100\%}, \quad (2.1)$$

де C гемоглобіну – вміст гемоглобіну в дослідній пробі, г/л.

C метгемоглобіну – вміст метгемоглобіну в дослідній пробі, %.

2.2.2 Визначення відносної маси печінки [53]

Для вивчення впливу різної концентрації нітратів за умов їх надходження з питною водою на стан печінки було оцінено її відносну масу (або масовий коефіцієнт печінки). Масовий коефіцієнт печінки вираховували за формулою:

$$\text{МКП} = M_{\text{п}}/M_{\text{т}} \times 100 \%, \quad (2.2)$$

де МКП – масовий коефіцієнт печінки,

$M_{\text{п}}$ – маса печінки цього щура, г

$M_{\text{т}}$ – маса тіла цього щура, г

2.2.3 Біохімічні дослідження

Визначення показників цитолізу. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у Од/л.

Принцип методу: в результаті амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією АЛТ або L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АСТ, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення ґрунтується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразону піровиноградної кислоти, який в лужному середовищі дає коричнево-червоне забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості утвореної піровиноградної кислоти. Активність АЛТ та АСТ у сироватці крові виражали у Од/л.

Визначення рівня загального холестерину. Визначення рівня загального холестерину у сироватці крові проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у ммоль/л. Принцип методу полягає у здатності холестерину утворювати смарагдово-зелене забарвлення з оцтовим ангідридом і концентрованою сірчаною кислотою.

Визначення рівня тригліцеридів. Визначення рівня тригліцеридів у сироватці крові проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у ммоль/л. Принцип методу: тригліцериди під дією ліпази та гліцерофосфатоксидази розщеплюються до гліцерину та перекису водню, який, реагуючи з 4-амінофеназоном під впливом пероксидази, утворює хінонімін. Концентрацію хіноніміну визначають фотометрично, враховуючи, що інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації тригліцеридів у дослідному зразку.

Визначення рівня глюкози в сироватці крові. Визначення глюкози у сироватці крові визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у ммоль/л. Принцип методу полягає в тому, що глюкозу під час нагрівання з орто-толуїдином у розчині оцтової кислоти дає забарвлену сполуку, інтенсивність забарвлення якої пропорційна концентрації глюкози [202].

Визначення вмісту загального білка. Вміст загального білка у сироватці крові визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у г/л.

Метод ґрунтується на тому, що іони міді реагують з білком у лужному середовищі, утворюючи комплекс фіолетового кольору (біуретова реакція). Величина оптичної щільності комплексу, що утворився пропорційна вмісту протеїну у пробі.

Визначення вмісту сечовини в сироватці крові. Визначення сечовини в сироватці крові проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у ммоль/л. Принцип методу полягає у тому, що сечовина в присутності тіосемікарбазиду і солей заліза в кислому середовищі утворює комплекс з діацетилмонооксидом, інтенсивність забарвлення якого пропорційна вмісту сечовини в досліджуваній біологічній рідині [202].

Визначення вмісту креатиніну. Визначення креатиніну в сироватці крові проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів і виражали у ммоль/л. Принцип методу полягає в тому, що креатинін реагує з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням забарвлених сполук [202].

2.2.4 Дослідження показників антиоксидантної системи у сироватці крові

Визначення супероксиддисмутазної активності. Супероксиддисмутазну активність у клітинах визначали за методом Чеварі та співавт. [203]. Принцип методу ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.

Визначення каталазної активності. Каталазну активність визначали за методикою М. А. Королюка і співавт. [204]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат виражали в мілікаталах на літр ($\text{мкат}\cdot\text{кг}^{-1}$). Інтенсивність утвореного забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 проти контрольної проби, в яку замість перекису водню давали 2 мл дистильованої води.

Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові. Вміст ЦП в сироватці крові визначали за методом [202]. Принцип методу: здатності *n*-фенілендіаміну в присутності ЦП окиснюватися з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Кількість ЦП пропорційна інтенсивності забарвлення. Визначали оптичну щільність дослідної проби проти контрольної на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм.

2.3 Гістологічні дослідження

Дослідження структури кісткового мозку проводили шляхом забору матеріалу з груднини. Забір проводили під тіопентал-натрієвою анестезією. Отримані елементи кісткового мозку наносили на предметне скельце і

фарбували гематоксиліном та еозином. Мазок кісткового мозку на мікроскопічних скельцях вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO CCAN і фотодокументували за допомогою камери Vision CCD із системою виведення гістологічного зображення. За допомогою імерсійної системи мікроскопа підраховували популяції клітин кісткового мозку та їх відсоткове співвідношення (мієлограму). Також математично розраховували індекс дозрівання нейтрофілів (ІДН), який характеризує стан гранулоцитарного паростка і розраховується шляхом співвідношення процентного вмісту молодих елементів зернистого ряду (промієлоцитів, мієлоцитів і метамієлоцитів) до процентного вмісту зрілих гранулоцитів (паличкаядерних і сегментоядерних) [205, 206, 207].

$$\text{ІДН} = \frac{\text{промієлоцити} + \text{мієлоцити} + \text{метамієлоцити}}{\text{паличкаядерні} + \text{сегментоядерні}} \quad (2.3)$$

2.4 Розрахунок ступеня ризику вживання води з понаднормативним вмістом нітратів

Для розрахунку кількісних характеристик потенційної і реальної небезпеки здоров'ю населення Тернопільської області від вживання питної води, забрудненої нітратами, була обрана методологія оцінки ризику [8, 208]. Як показники токсичного ефекту нітратів в результаті постійного споживання підземних вод без їх очищення розраховували середньодобову дозу надходження хімічної речовини впродовж 30 років (ADD), порогову (референтну) дозу (RfD) та коефіцієнт небезпеки (HQ).

ADD надходження хімічної речовини впродовж життя людини разом із питною водою розраховують за допомогою формули 2.4.

$$\text{ADD} = \frac{C \times IR \times ED \times EF}{BW \times AT \times DPY} \quad (2.4)$$

де ADD – середньодобова доза надходження хімічної речовини впродовж життя, мг/кг×доба;

C – концентрація речовини в питній воді, мг/дм³;

IR – величина споживання води (чоловіки – 2,4 дм³/добу; жінки – 2,3 дм³/добу, підлітки – 1,7 дм³/добу, діти – 1 дм³/добу)

ED – тривалість впливу (дорослі – 30 років; діти і підлітки – 6 років)

EF – частота впливу, 350 днів/рік;

BW – маса тіла людини (чоловіки – 75 кг; жінки – 69; підлітки – 54 кг; діти – 20 кг);

AT – період усереднення експозиції, дорослі – 30 років; діти і підлітки – 6 років;

DPY – кількість днів в одному році, 365 днів/рік.

Ризик можливого розвитку неканцерогенних ефектів оцінювали за показниками коефіцієнтів небезпеки. Коефіцієнтом небезпеки (HQ) є відношення середньодобової дози хімічної речовини до її безпечного (референтного) рівня впливу. Його розраховують за формулою 2.5:

$$HQ = \frac{ADD}{RfD} \quad (2.5)$$

де ADD – середньодобова доза надходження хімічної речовини впродовж життя, мг/кг×доба;

RfD – порогова (референтна) доза, становить 1,6 мг/кг×добу. Рекомендовані значення референтних доз і концентрацій із зазначенням критичних органів та систем [8, 208].

Для розрахунку HQ та оцінки ризиків впливу питної води з підвищеним вмістом нітратів на здоров'я населення були використанні дані лабораторних аналізів взірців води, відібраних із децентралізованих джерел водопостачання (криниць і колодязів) в усіх районах Тернопільської області .

2.5 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 10.0 («Statsoft», США) із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних. У зв'язку з непараметричним розподілом вибірки для всіх показників достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Якщо р-значення знаходилося $p < 0,05$ існував твердий доказ того, що альтернативна гіпотеза правильна, результат вважали статистично значущим. Аналіз кореляційних зв'язків отриманих результатів проводили з використанням статистики Пірсона та Спірмена, проводили розрахунок індексу детермінації [209, 210]. Рангова кореляція Спірмена є непараметричною мірою статистичної залежності між двома змінними, який визначають між рангами, тобто рядами одержаних кількісних значень, ранжованих у порядку спадання або зростання.

РОЗДІЛ 3

ВМІСТ НІТРАТІВ У ПІДЗЕМНИХ ДЖЕРЕЛАХ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

3.1 Рівень забруднення підземних вод нітратами в Тернопільській області

Аналітичні дослідження питної води на вміст нітратів були проведені спільно зі спеціалістами ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України». Всього за період з 2016 по 2021 рр. було відібрано та проаналізовано 5261 взірць питної води з індивідуальних колодязів, яку використовували у харчуванні всіх верств населення, у тому числі дітей і вагітних жінок. Дослідження проводили у всіх районах Тернопільської області. За результатами лабораторних аналізів було встановлено, що найчастіше вміст нітратів перевищував ГДК, яка згідно з «Гігієнічними вимогами до питної води, призначеної для споживання людиною» [13] дорівнює 50 мг/л у 5 із 17 районів Тернопільської області, які розміщуються переважно в південних та південно-східних районах області, які розташовані на Західно-Подільському плато в межах Тернопільської структурно-пластової рівнини в басейні річки Дністер або таких його приток як річки Серет і Збруч.

Провівши аналіз отриманих даних лабораторних досліджень за 2016–2021 роки, було встановлено, що районами з найбільшою кількістю взірців, у яких рівень нітратів перевищував ГДК, були Борщівський і Заліщицький. Впродовж цих років відсоток взірців із понаднормативним вмістом нітратів був стабільно високим і становив: у Борщівському районі від 71,4 до 60,4 %, а в Заліщицькому – від 63,4 до 68 %. Значно менший відсоток взірців підземної питної води з кількістю нітратів, що перевищує ГДК, визначали в таких районах області як Тернопільський, Тербовлянський і

Підволочиський. Варто відзначити, що в останньому районі за цей період спостереження відбулося збільшення кількості взірців води з понаднормативною кількістю нітратів в 5,4 раза. Якщо у 2016 р. їх кількість становила 12,5 % до загальної кількості проведених обстежених, то у 2020 та 2021 рр. вона досягла рівня 66,6 і 68 % відповідно. Стосовно Тернопільського району, то тут навпаки, кількість взірців із понаднормативною кількістю нітратів впродовж останніх шести років спочатку поступово зменшувалася з 36,8 % у 2016 р. до 9 % в 2019 р., але потім знову зросла в 1,4 раза і в 2021 р. становила 13,8 %. Стабільно невисокою з незначними коливаннями у різні роки була кількість криниць, у яких рівень нітратів перевищував ГДК, у Тербовлянському районі. Їх відсоток коливався в межах 9,4 % у 2016 р. до 6,8 % у 2021 р. (рис.3.1).

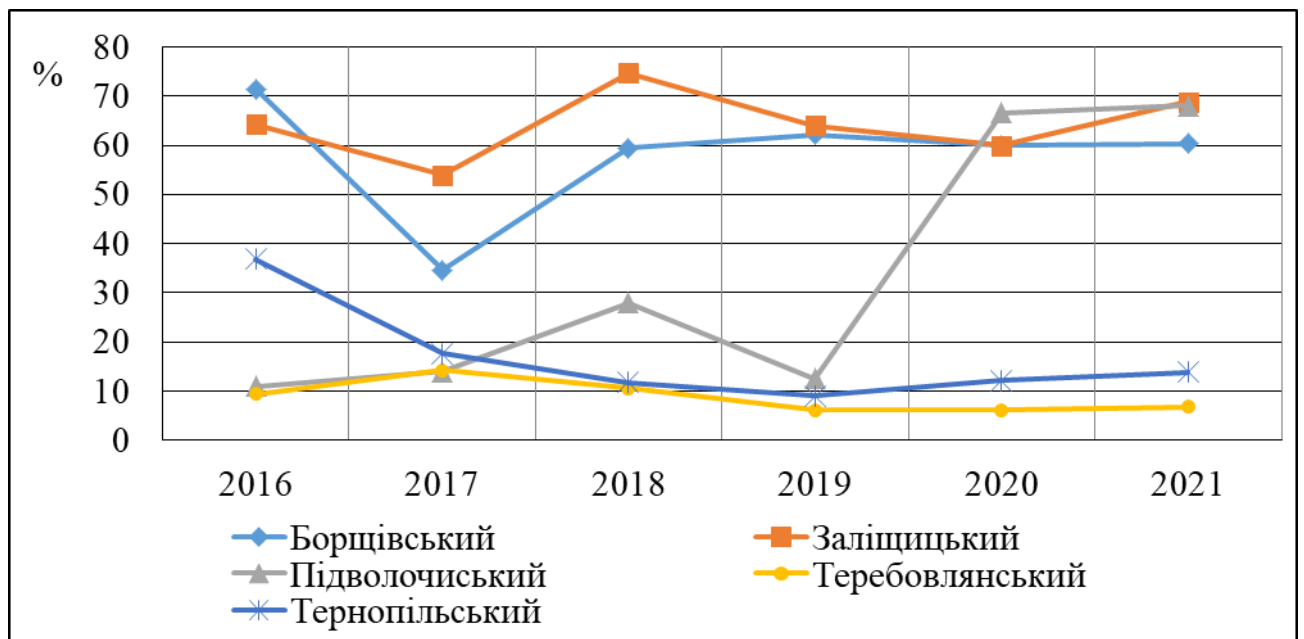


Рисунок 3.1 – Райони Тернопільської області з понаднормативним вмістом нітратів у питній воді індивідуальних колодязів (у % до загальної кількості проведених аналізів)

Проведений аналіз концентрації нітратів у воді підземних джерел, які використовувало населення для децентралізованого водопостачання в

районах Тернопільської області показав, що кратність перевищення ГДК була різною в різних криницях і коливалася в різні періоди спостереження. Так, якщо з 2016 по 2018 рр. вона становила до 7,3 раза, то в 2019–2021 рр. максимально 3,1 раза, що свідчить про покращення якості питної води.

Згідно з результатами лабораторних досліджень у 2019–2021 рр., найвищий вміст нітратів у підземних водах, які використовувало населення для водопостачання було виявлено у колодязях Заліщицького району – від 57,7 до 153,0 мг/л. У інших районах рівень коливався у таких межах: у Підволочиському – від 92,4 до 139,0 мг/л, Борщівському – від 59,2 до 133,2 мг/л, Тернопільському – від 73,9 до 98,4 мг/л та Теребовлянському – від 50,5 до 57,8 мг/л (рис. 3.2).

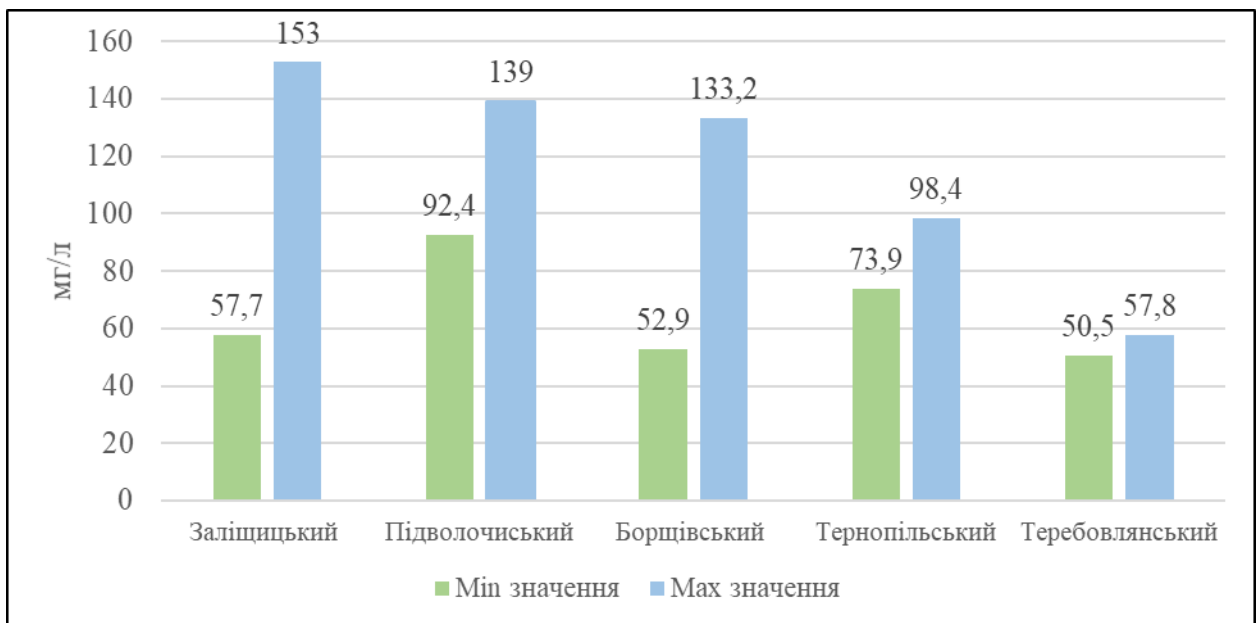


Рисунок 3.2 – Понаднормативний вміст нітратів у питній воді індивідуальних колодязів в районах Тернопільської області у 2019–2021 рр.

Отже, ситуація з якісним станом питної води у джерелах децентралізованого водопостачання Тернопільської області впродовж останніх років все ще залишається незадовільною, хоча й намічається тенденція до покращення. Районами зі стабільно великою (у межах 60–68%) кількістю

взірців із вмістом нітратів на рівні до 3 ГДК впродовж усіх років спостереження були Борщівський і Заліщицький. В 2020 р. до них приєднався Підволочиський район.

3.2 Оцінка ступеня ризику вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів жителями різних вікових категорій Тернопільської області

Для оцінки ступеня ризику вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів для здоров'я населення різних вікових груп були розраховані показники добового надходження (ADD) хімічної речовини з питною водою до організму жителів вище описаних районів Тернопільської області. Було встановлено, що середньодобова доза надходження нітратів із питною водою для дітей знаходиться у межах 2,5–7,7 мг/кг на добу та 1,6–4,8 – для підлітків (табл.3.1).

Таблиця 3.1 – Середньодобова доза надходження нітратів із питною водою для дітей та підлітків у 2019–2021 рр., мг/кг на добу

| Район | Середньодобова доза надходження нітратів із питною водою (ADD), мг/кг на добу | | | |
|-----------------|---|-------------|------------|-------------|
| | Мінімальна | Максимальна | Мінімальна | Максимальна |
| | Діти | | Підлітки | |
| Заліщицький | 2,8 | 7,7 | 1,8 | 4,8 |
| Підволочиський | 4,6 | 6,7 | 2,9 | 4,4 |
| Борщівський | 3,0 | 6,6 | 1,9 | 4,2 |
| Тернопільський | 3,7 | 4,9 | 2,3 | 3,0 |
| Теребовлянський | 2,5 | 2,9 | 1,6 | 1,8 |

Для жінок середньодобова доза надходження нітратів із питною водою становить 1,9–5,1 мг/кг на добу та 1,8–4,9 мг/кг на добу – для чоловіків. Найбільші показники ADD спостерігали у жителів Заліщицького району,

найменші – Теробовлянського. У всіх досліджуваних категоріях населення розрахована середньодобова доза надходження нітратів в організм людини перевищує референтну (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Середньодобова доза надходження нітратів із питною водою для жінок і чоловіків у 2019–2021 рр., мг/кг на добу

| Район | Середньодобова доза надходження нітратів із питною водою (ADD), мг/кг на добу | | | |
|-----------------|---|-------------|------------|-------------|
| | Мінімальна | Максимальна | Мінімальна | Максимальна |
| | Жінки | | Чоловіки | |
| Заліщицький | 1,9 | 5,1 | 1,8 | 4,9 |
| Підволочиський | 3,0 | 4,6 | 2,9 | 4,4 |
| Борщівський | 2,0 | 4,4 | 1,9 | 4,3 |
| Тернопільський | 2,4 | 3,3 | 2,4 | 3,1 |
| Теробовлянський | 1,7 | 1,9 | 1,6 | 1,8 |

Оцінку ризику розвитку неканцерогених ефектів під час вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів для здоров'я населення різних вікових груп здійснювали шляхом розрахунку коефіцієнта небезпеки (HQ). Було встановлено, що HQ при визначеній нами мінімальній концентрації нітратів у питній воді становив у дітей від 1,5 до 2,9, а у підлітків – 1,0 до 1,8. При максимальній концентрації нітратів HQ становить від 1,8 до 4,8 для дітей та від 1,1 до 3,0 для підлітків (табл. 3.3).

При мінімальній концентрації нітратів у питній воді HQ для жінок становив від 1,0 до 1,9; при максимальній концентрації – від 1,2 до 3,2. Для чоловіків HQ становив 1,0–1,8 для мінімальної та 1,1–3,0 для максимальної концентрації нітратів (табл. 3.4).

Проведена оцінка ризику для здоров'я населення показала, що в усіх категоріях населення величина розрахованого ризику неканцерогенних ефектів коливається у межах 1,0–4,8, що відповідає середньому ризику

виникнення шкідливих негативних ефектів. Причому, найбільший ризик існує для дітей.

Таблиця 3.3 – Коефіцієнт небезпеки для дітей і підлітків під час надходження різної концентрації нітратів із питною водою

| Район | Коефіцієнт небезпеки (HQ) | | | |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Мінімальна концентрація нітратів | Максимальна концентрація нітратів | Мінімальна концентрація нітратів | Максимальна концентрація нітратів |
| | Діти | | Підлітки | |
| Заліщицький | 1,8 | 4,8 | 1,1 | 3,0 |
| Підволочиський | 2,9 | 4,2 | 1,8 | 2,7 |
| Борщівський | 1,9 | 4,1 | 1,2 | 2,6 |
| Тернопільський | 2,3 | 3,0 | 1,4 | 1,9 |
| Теребовлянський | 1,5 | 1,8 | 1,0 | 1,1 |

Таблиця 3.4 – Коефіцієнт небезпеки для жінок і чоловіків під час надходження різної концентрації нітратів із питною водою

| Район | Коефіцієнт небезпеки (HQ) | | | |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Мінімальна концентрація нітратів | Максимальна концентрація нітратів | Мінімальна концентрація нітратів | Максимальна концентрація нітратів |
| | Жінки | | Чоловіки | |
| Заліщицький | 1,2 | 3,2 | 1,1 | 3,0 |
| Підволочиський | 1,9 | 2,9 | 1,8 | 2,7 |
| Борщівський | 1,3 | 2,8 | 1,2 | 2,7 |
| Тернопільський | 1,5 | 2,0 | 1,5 | 1,9 |
| Теребовлянський | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 1,1 |

Порівнявши між собою райони Тернопільської області з понаднормативним вмістом нітратів у питній воді підземних джерел, було встановлено, що вищий ризик розвитку несприятливих ефектів можливий у двох районах Тернопільської області – Борщівському і Заліщицькому, оскільки показники нітратів у питній воді стабільно високі впродовж багатьох років.

Отже, було встановлено, що середньодобова доза надходження нітратів до організму людини у всіх досліджуваних районах перевищує референтну, причому найвищі показники спостерігають у дітей. Величина розрахованого ризику неканцерогенних ефектів коливається у межах 1,0–4,8. Це свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів у споживачів питної води з децентралізованих джерел в окремих районах Тернопільської області.

3.3 Вплив питної води з понаднормативною кількістю нітратів на здоров'я сільського населення Тернопільської області

Враховуючи постійну актуальність проблеми забруднення нітратами підземних вод децентралізованих джерел Тернопільщини у кількостях, що перевищують ГДК в декілька разів та існуючий ризик неканцерогенних ефектів цієї води на здоров'я населення, було вирішено провести епідеміологічне ретроспективне дослідження захворюваності жителів Тернопільської області.

В епідеміологічне спостереження взято всі випадки вперше зареєстрованих неінфекційних захворювань за окремими класами – хвороби крові та кровотворних органів, хвороби органів травлення в районах із понаднормативним вмістом нітратів у питній воді у Тернопільській області. Враховуючи, що населення упродовж тривалого часу споживає некондиційну

питну воду, було обрано п'ятирічний період спостережень. Для аналізу захворюваності було взято доросле населення (старші за 18 років).

Під час порівняння показників первинної захворюваності крові та органів кровотворення у 2016 р. у різних районах Тернопільщини з середнім по області, було встановлено, що найбільші вони були у населення, яке впродовж багатьох років споживало воду з найбільшими перевищеннями ГДК нітратів у питній воді децентралізованих джерел та у яких була найбільша величина розрахованого ризику неканцерогенних ефектів, а саме в Борщівському, Заліщицькому та Підволочиському районах.

Так, у населення Борщівського району, у якому визначали найбільший відсоток індивідуальних колодязів із понаднормативним вмістом нітратів у питній воді, спостерігали зростання показника первинної захворюваності крові та органів кровотворення на 32,4 % (з 599 на 100 тис. населення до 793 на 100 тис. населення) в період з 2016 по 2018 рр. Трохи меншим був цей показник у жителів Заліщицького району – другому за кількістю джерел із підвищеним вмістом нітратів. Він становив 535 випадки на 100 тис. населення у 2016 р. За три роки спостереження кількість вперше зареєстрованих випадків захворювань крові та кровотворних органах у цьому районі зростає незначно і у 2018 р. становила 569 на 100 тис. населення. У Підволочиському районі, в якому за роки спостереження теж зростає кількість вперше зареєстрованих хвороб крові і кровотворних органів – на 21,9 %, що може бути пов'язаним зі збільшенням кількості виявлених колодязів із понаднормативною кількістю нітратів.

У Терновлянському та Тернопільському районах, у яких кількість індивідуальних колодязів із понаднормативним вмістом нітратів у питній воді була стабільно невисокою, з незначним перевищенням ГДК кількість вперше зареєстрованих випадків захворювань крові та кровотворних органах було майже в 2 рази менше, ніж у попередніх районах, хоча з 2016 по 2018 рр. вони теж зросли на 23,7 і 9,1 % відповідно (рис. 3.3).

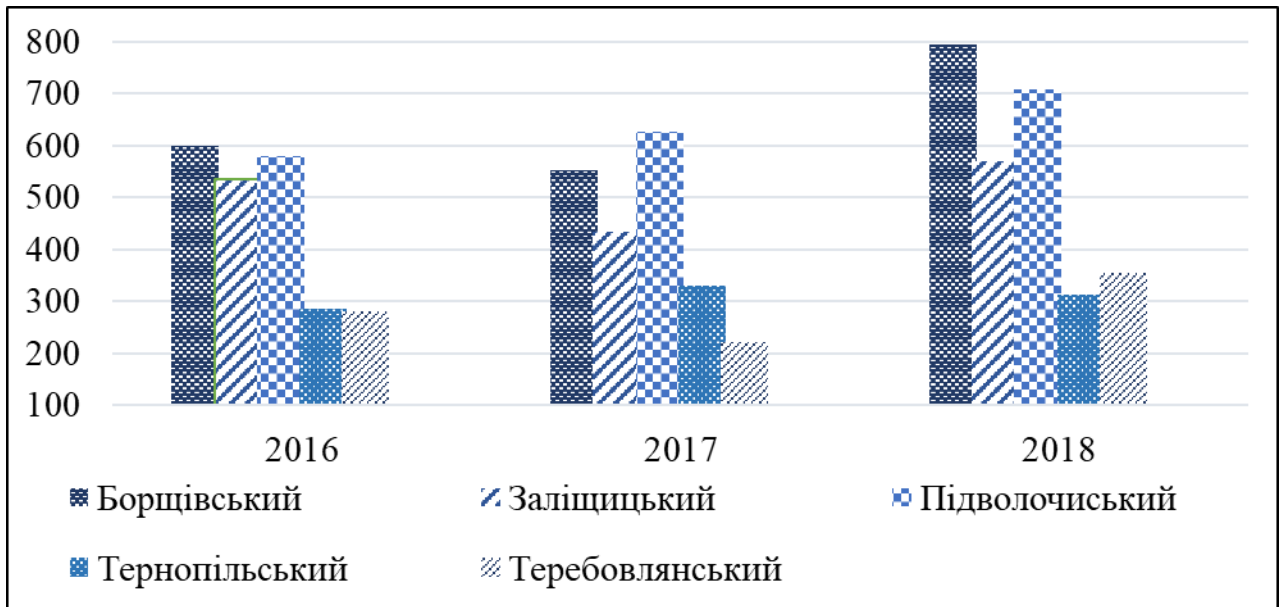


Рисунок 3.3 – Кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів у районах Тернопільської області з понаднормативним вмістом нітратів у децентралізованих джерелах за 2016–2018 рр.

За результатами проведеного статистичного аналізу між захворюваністю крові та кровотворних органів і концентрацією нітратів у питній воді децентралізованого водопостачання у Борщівському районі було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,88$; $p<0,05$) (рис. 3.4). Коефіцієнт детермінації, що характеризує частку впливу нітратів у воді на розвиток цієї патології становить 77,44 %.

Стосовно Заліщицького району, то встановлено наявність слабкого кореляційного зв'язку між рівнем захворюваності крові та кровотворних органів і концентрацією нітратів у питній воді децентралізованого водопостачання, однак він не мав статистично достовірного значення.

Під час проведення кореляційного аналізу між захворюваністю по класу крові та кровотворні органи та концентрацією нітратів у питній воді децентралізованого водопостачання в Підволочиському районі виявлено наявність прямого помірною статистично достовірного кореляційного

зв'язку ($r=0,41$; $p<0,05$) (рис. 3.5). Коефіцієнт детермінації у цьому разі становить 16,81 %.

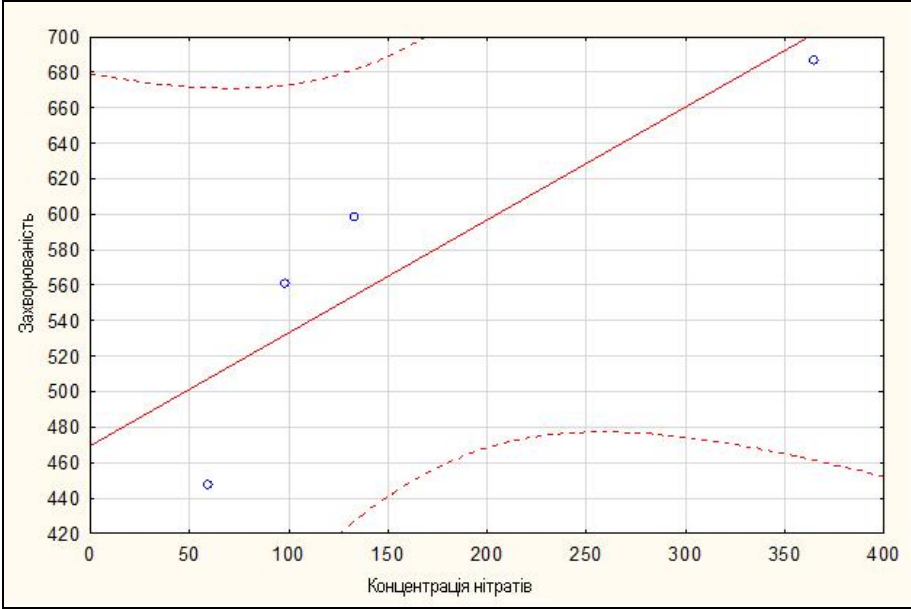


Рисунок 3.4 – Кореляційний зв'язок між кількістю вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів та концентрацією нітратів у питній воді Борщівського району

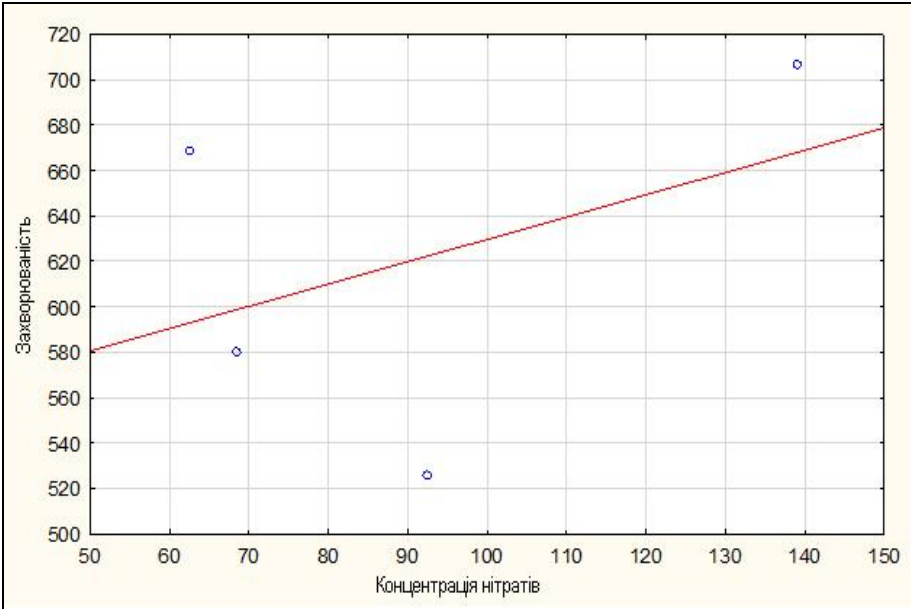


Рисунок 3.5 – Кореляційний зв'язок між кількістю вперше зареєстрованих випадків хвороб крові та кровотворних органів і концентрацією нітратів у питній воді Підволочиського району

Ще однією нозологією для оцінки впливу питної води з понаднормативною кількістю нітратів на здоров'я сільського населення Тернопільської області були обрані хвороби органів травлення. Виявлено, що у Борщівському, Підволочиському та Заліщицькому районах кількість вперше виявлених випадків захворювань органів травлення перевищувала середні показники в області. Водночас у період 2016–2018 рр. цей показник зменшився у Борщівському районі на 15,6 %, у Підволочиському – на 26,7 %, в Заліщицькому – на 38,6 %. У Тербовлянському та Тернопільському районах кількість вперше виявлених випадків захворювань органів травлення була менша за середню величину в області. У Тернопільському районі їх кількість із 2016 р. по 2018 р. поступово зменшилася на 35,7 %. У Тербовлянському районі кількість вперше виявлених випадків захворювань органів травлення дещо зростає і у 2017–2018 році досягла середніх показників в області (рис. 3.6).

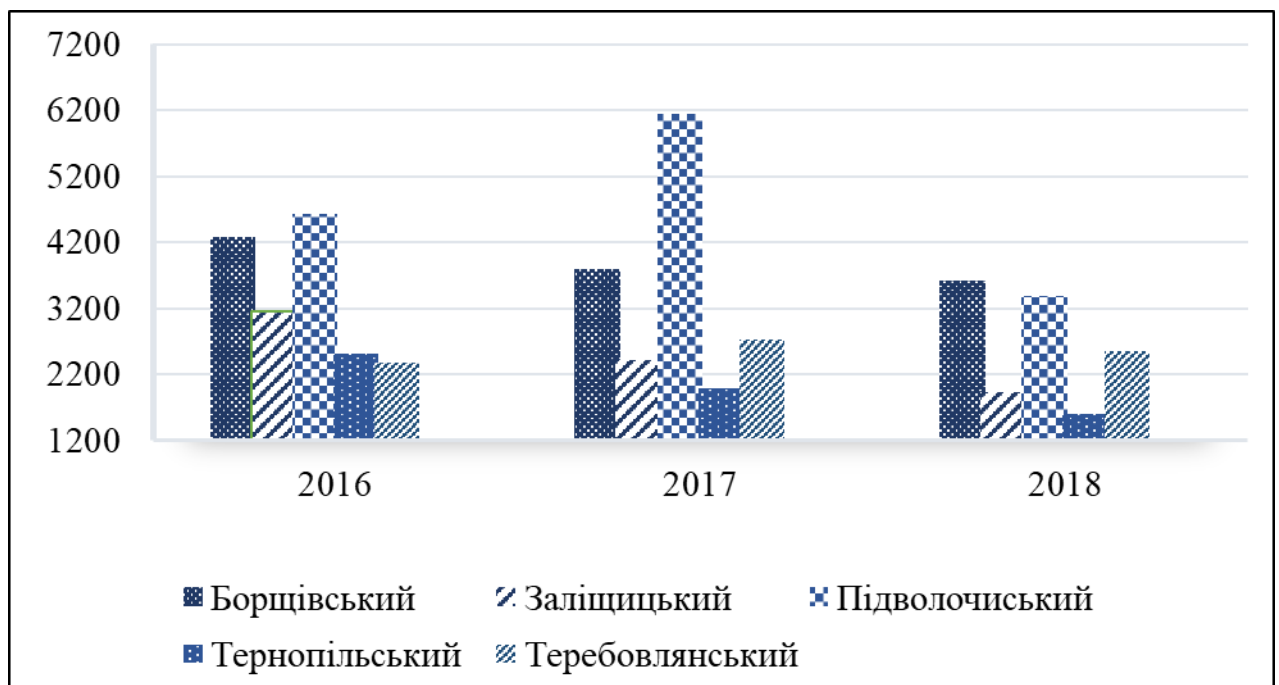


Рисунок 3.6 – Кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб органів травлення в районах Тернопільської області з понаднормативним вмістом нітратів у децентралізованих джерелах за 2016–2018 рр.

На жаль, провести подальші епідеміологічні дослідження цих нозологій ми не мали змоги, тому що згідно з Наказом МОЗ України від 04.10.2018 р. №1802 «Про затвердження Змін до наказу МОЗ України від 10 липня 2007 р. № 378», інформація щодо захворюваності населення України з 2018 р. відсутня. Не існує і системи моніторингу змін здоров'я населення від негативного впливу нітратів питної води децентралізованих джерел водопостачання, як основного джерела їх надходження в організм людини та насамперед в організм вагітних жінок і дітей до трьох років.

На основі наведених у розділі 3 результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. Ситуація з якісним станом питної води у джерелах децентралізованого водопостачання Тернопільської області впродовж останніх років все ще залишається незадовільною, хоча й намічається тенденція до покращення. Багато сільських жителів Борщівського, Заліщицького і Підволочиського районів Тернопільської області використовують для пиття воду з індивідуальних колодязів із понаднормативною кількістю нітратів впродовж багатьох років, піддаючи себе і своїх рідних, особливо дітей, ризику виникнення різних хвороб внаслідок впливу на них цієї води. Концентрація нітратів в окремих криницях Заліщицького, Борщівського та Підволочиського районів перевищувала нормативні показники у 2,6–3,0 рази.

2. В результаті проведених розрахунків було встановлено, що середньодобова доза надходження нітратів до організму людини у всіх п'яти досліджуваних районах перевищує референтну, причому найвищі показники спостерігаються у дітей. Величина розрахованого ризику неканцерогенних ефектів коливається у межах 1,0–4,8. Це свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів у споживачів питної води з децентралізованих джерел в окремих районах Тернопільської області.

3. В результаті проведених досліджень простежують залежність між кількістю нітратів у децентралізованих джерелах питного водопостачання,

які споживає населення і кількістю вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок, високий у Борщівському районі ($r=0,88$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації 77,44 %) та помірний у Підволочиському ($r=0,41$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації становить 16,81 %). Хвороби органів травлення менше залежали від концентрації нітратів у питній воді.

Результати розділу опубліковані у наступних наукових працях автора [21, 211–219].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОПОЕЗУ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ПІД ДІЄЮ НІТРАТІВ ЗА УМОВ НАДХОДЖЕННЯ ЇХ ІЗ ПИТНОЮ ВОДОЮ

Для оцінки гемопоезу у щурів різного віку, які вживали питну воду з нітратами у різних концентраціях, визначали показники периферичної крові, вміст метгемоглобіну в крові піддослідних тварин і проводили гістологічне дослідження стернальної пункції кісткового мозку.

4.1 Показники метгемоглобіну та гемоглобіну в крові піддослідних тварин

Вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у різних концентраціях викликає достовірне зростання рівня метгемоглобіну у обох вікових категоріях. Зокрема, у статевозрілих тварин цей показник статистично достовірно зріс у дослідних групах, які вживали воду з концентрацією нітратів 150, 250 та 500 мг/л на 40, 60 та 80 % відповідно ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Зокрема, у статевозрілих тварин цей показник достовірно зріс у всіх дослідних групах. Найбільшу кількість метгемоглобіну визначали в крові щурів 4-ї дослідної групи, де показник збільшився на 80 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. У статевонезрілих тварин цей показник зростав активніше і відсоток зростання прямопропорційно залежав від вмісту нітратів у питній воді. Навіть у 1-й групі, де концентрація солей азотної кислоти була на рівні 50 мг/л, зростання становило 24 % ($p < 0,05$), порівнюючи з контрольною групою. У 2-й групі кількість метгемоглобіну збільшилася на 72 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 92 % ($p < 0,05$). А в 4-й групі показник зріс на 112 % ($p < 0,05$), що в 1,4 раза більше, ніж в аналогічній групі статевозрілих щурів (рис. 4.1). Отже, в результаті

проведених досліджень було встановлено, що надходження нітратів із питною водою у понаднормативних кількостях сприяє активному утворенню метгемоглобіну, на що вказує його достовірне зростання у досліджуваних групах обох вікових категорій.

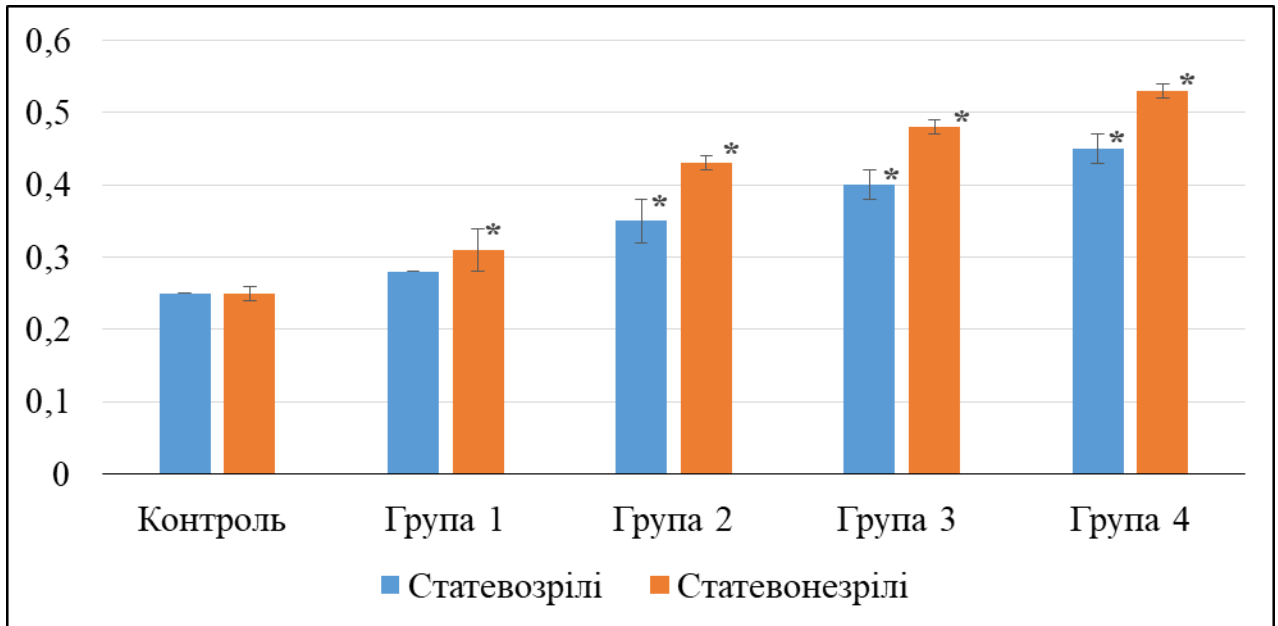


Рисунок 4.1 – Рівень метгемоглобіну у крові піддослідних тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, г/л

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Вживання щурами дослідних груп питної води з концентраціями нітратів понад 150 мг/л викликало зниження рівня гемоглобіну у сироватці крові щурів обох вікових груп. Найвираженіші зміни спостерігали в 4-й групі, тварини якої вживали воду з кількістю нітратів 500 мг/л. Встановлено, що у сироватці крові статевозрілих піддослідних тварин зниження рівня гемоглобіну були менш вираженими порівняно зі статевонезрілими тваринами. Так, достовірні зміни, порівняно з контролем, спостерігали у 3-й та 4-й групах – на 5 % ($p < 0,05$) та 12,3 % ($p < 0,05$) відповідно. У статевонезрілих тварин вплив нітратів питної води на кров піддослідних тварин був вираженішим. Достовірне зниження гемоглобіну встановлено,

починаючи з 2-ї групи. У цих тварин показник зменшився на 6,8 % ($p < 0,05$), у 3-й групі – на 7,2 % ($p < 0,05$), а у 4-й – на 15 % ($p < 0,05$) (рис.4.2).

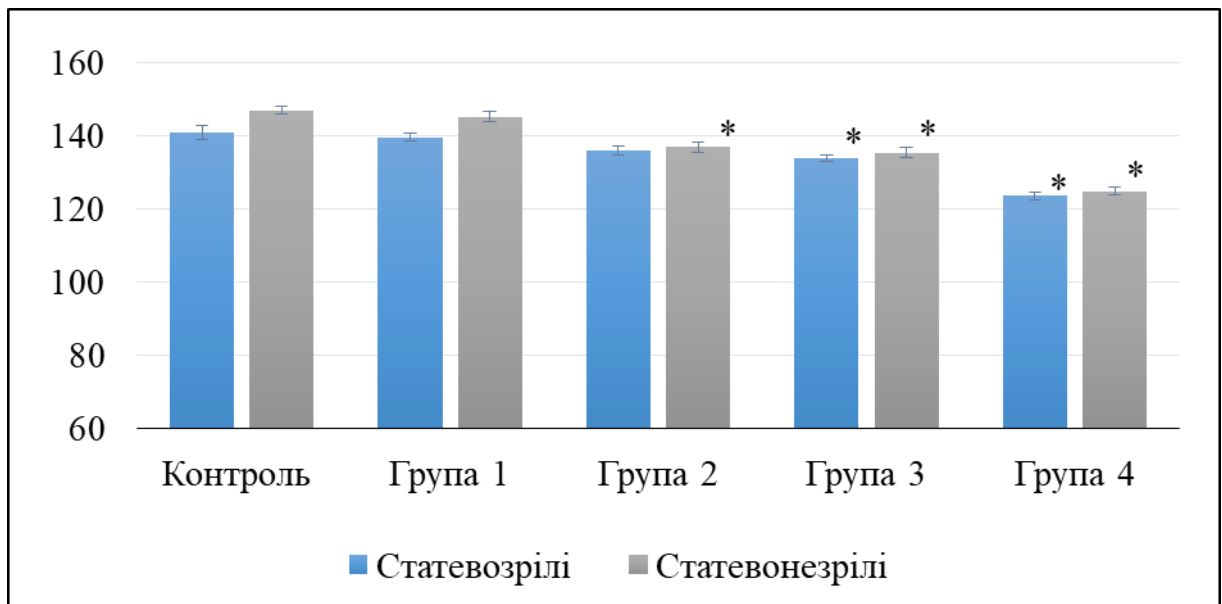


Рисунок 4.2 – Рівень гемоглобіну у крові піддослідних тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів, г/л

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Було проведено кореляційний аналіз між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у всіх досліджуваних групах обох вікових категоріях щурів (рис. 4.3).

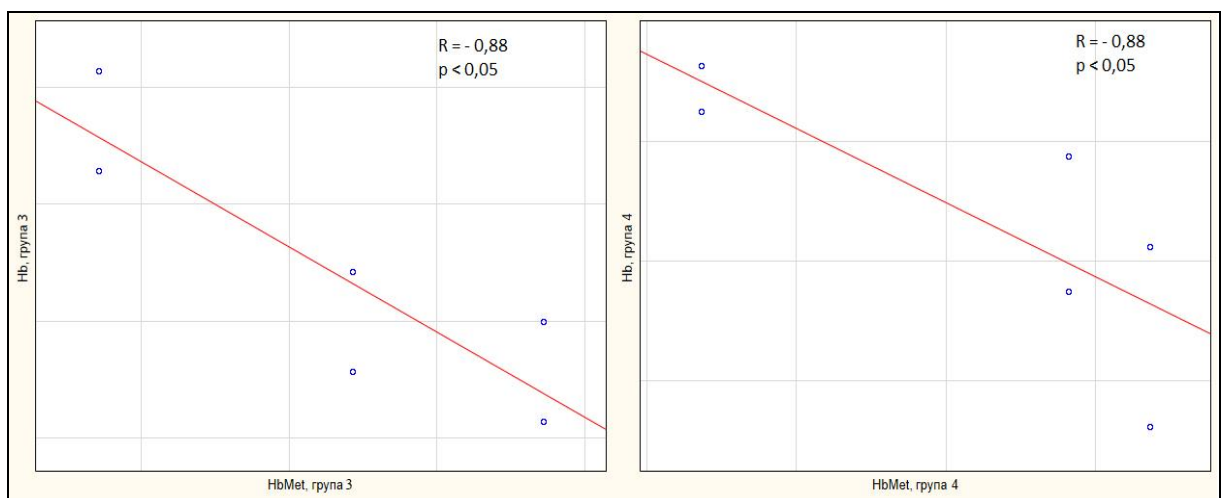


Рисунок 4.3 – Кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у групі статевозрілих тварин

Встановлено наявність статистично значущого зворотного кореляційного зв'язку між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у статевозрілих тварин 3-ї ($r=-0,88$; ($p<0,05$)) та 4-ї групи ($r=-0,88$; ($p<0,05$)), які вживали питну воду з концентрацією нітратів 250 мг/л та 500 мг/л відповідно.

Кореляційний аналіз між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у групі статевонезрілих тварин встановив достовірні зв'язки у 2-й ($r=-0,89$; ($p<0,05$)), 3-й ($r=-0,83$; ($p<0,05$)) та 4-й групі ($r=-0,84$; ($p<0,05$)) статевонезрілих тварин (рис. 4.4).

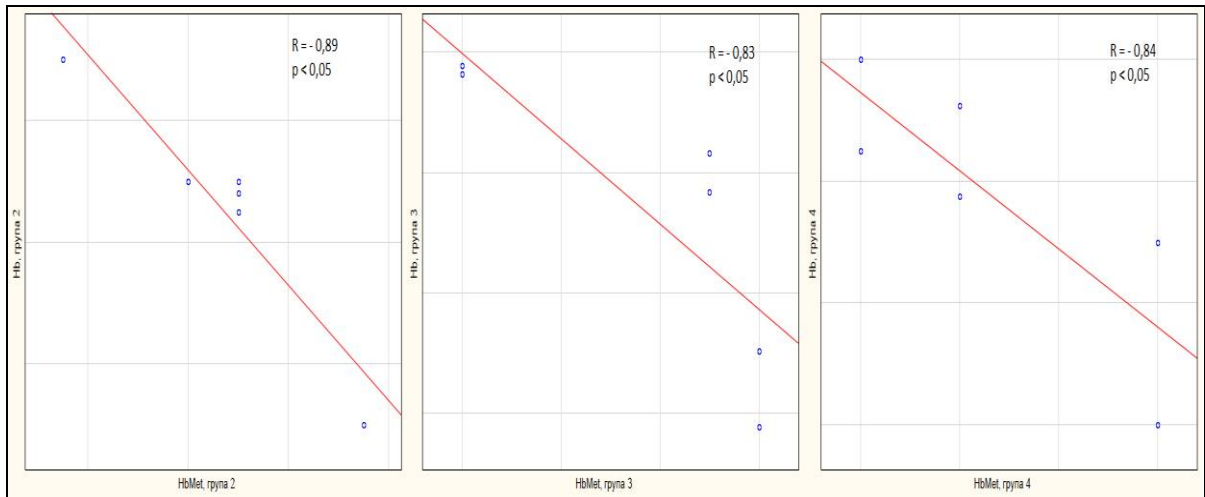


Рисунок 4.4 – Кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у групі статевонезрілих тварин

У решти досліджуваних груп під час проведення кореляційного аналізу не було встановлено достовірної значущості ($p>0,05$).

4.2 Показники периферичної крові білих щурів різних вікових категорій при надходженні питної води з нітратами

Під час аналізу кількості еритроцитів у периферичній крові було встановлено, що у всіх групах статевонезрілих тварин їх кількість була вища порівняно зі статевозрілими. Вживання питної води з різними концентра-

ціями нітратів призвело до зменшення кількості еритроцитів, причому зміни були найвираженіші у тварин 3-ї та 4-ї груп, які споживали воду з нітратами в дозі 250 мг/л та 500 мг/л. У них спостерігали достовірне зниження цього показника на 12,5 % ($p < 0,05$) та 18,4 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. У групах статевонезрілих щурів достовірні зміни кількості еритроцитів у периферичній крові були вираженішими і їх спостерігали навіть під час вживання води з кількістю нітратів на рівні 150 мг/л (у 2-й групі). У цих тварин показник знизився на 10,3 % ($p < 0,05$). У тварин 3-ї та 4-ї груп спостерігали достовірне зниження цього показника на 15,4 % ($p < 0,05$) та на 24,4 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 4.5).

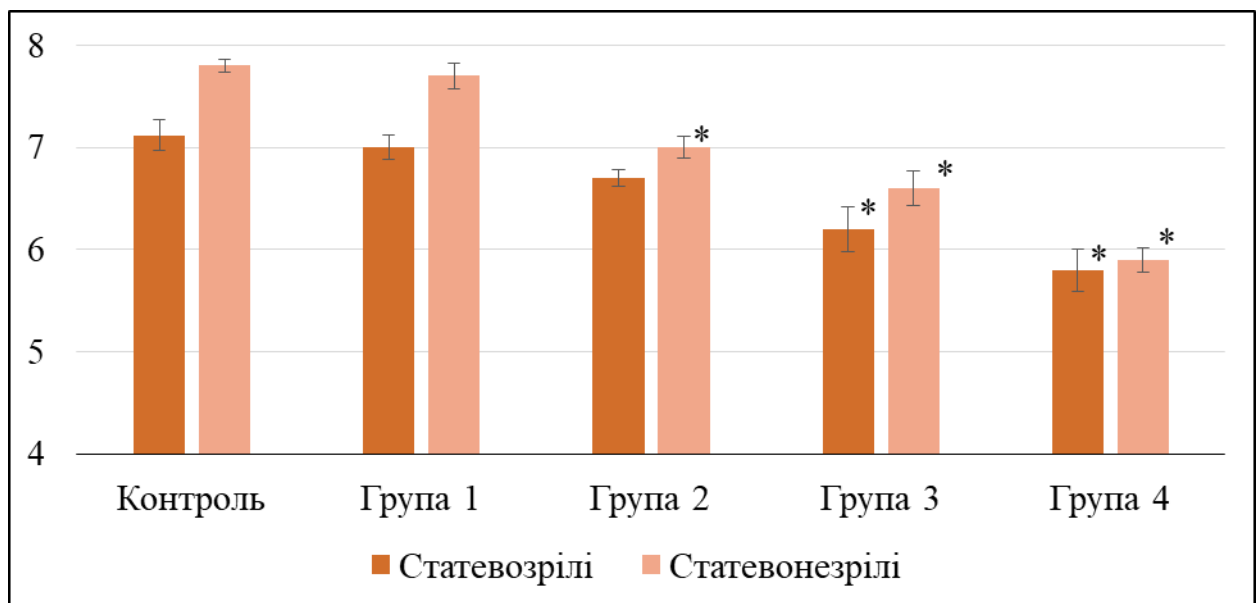


Рисунок 4.5 – Кількість еритроцитів у крові піддослідних тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів, 10^{12} /л

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Зміни також були виявлені під час аналізу гематокриту, середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті. В обох досліджуваних вікових категоріях спостерігали зміни показників залежно від якості води, яку тварини споживали. Зміни були вираженіші у статевонезрілих щурів.

Під час визначення рівня гематокриту у статевозрілих тварин було встановлено його достовірне зменшення у 3-й групі – на 5 % ($p < 0,05$) та у 4-й – на 12,5 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті у тварин цієї вікової категорії знизився недостовірно, максимально на 4,0 % у 4-й групі. Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті теж незначно зменшилася. Достовірними ці зміни були лише у 4-й групі і становили 4,3 % ($p < 0,05$). Водночас спостерігали збільшення ширини розподілення еритроцитів у всіх групах, порівнюючи з контролем, але зміни були недостовірними (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Рівень гематокриту та еритроцитарних індексів у статевозрілих тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів, ($M \pm m$, $n=6$)

| Групи тварин | Гематокрит HCT, L/L | Середній об'єм еритроцита MCV, fL | Середній вміст гемоглобіну в еритроциті MCH, pg | Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті MCHC, g/L | Ширина розподілення еритроцитів RDW-CV, % |
|--------------|------------------------|---|--|--|---|
| Контрольна | 0,400 ± 0,0 | 57,4 ± 0,85 | 20,2 ± 0,46 | 356 ± 2,9 | 9,8 ± 0,37 |
| Група 1 | 0,400 ± 0,01 | 56,8 ± 0,72 | 19,9 ± 0,47 | 354 ± 2,0 | 9,8 ± 0,17 |
| Група 2 | 0,390 ± 0,01 | 56,7 ± 0,81 | 19,7 ± 0,12 | 346 ± 1,12 | 10,0 ± 0,2 |
| Група 3 | 0,380 ± 0,0* | 56,2 ± 0,73 | 19,6 ± 0,36 | 346 ± 0,21 | 10,4 ± 0,17 |
| Група 4 | 0,350 ± 0,01* | 55,8 ± 0,30 | 19,4 ± 0,27 | 341 ± 2,7* | 10,5 ± 0,27 |

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У статевонезрілих щурів зміни показників крові також залежали від кількості нітратів у питній воді, яку споживали тварини. Відзначали незначне коливання показників порівняно зі статевозрілим тваринами. Проте

найбільші виражені зміни спостерігали в 4-й дослідній групі під час концентрації нітратів 500 мг/л. Рівень гематокриту у цій групі достовірно зменшився на 16,3 % ($p < 0,05$), а у 2-й та 3-й групах – лише на 9,3 % ($p < 0,05$). Також у тварин 4-ї групи знизився середній об'єм еритроцита на 7,6 % ($p < 0,05$), середній вміст гемоглобіну в еритроциті на 10,2 % ($p < 0,05$), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті на 2,9 % ($p < 0,05$) та зросла ширина розподілення еритроцитів на 6,5 % порівняно з групою контролю (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Рівень гематокриту та еритроцитарних індексів у статевонезрілих тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів ($M \pm m$, $n=6$)

| Групи тварин | Гематокрит HCT, L/L | Середній об'єм еритроцита MCV, fL | Середній вміст гемоглобіну в еритроциті MCH, pg | Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті MCHC, g/L | Ширина розподілення еритроцитів RDW-CV, % |
|---|------------------------|---|--|--|---|
| Контрольна | 0,430 \pm 0,0 | 56,5 \pm 0,48 | 19,7 \pm 0,19 | 350 \pm 2,1 | 12,3 \pm 0,26 |
| Група 1 | 0,430 \pm 0,0 | 55,9 \pm 0,76 | 19,4 \pm 0,28 | 347,5 \pm 2,0 | 12,2 \pm 0,18 |
| Група 2 | 0,390 \pm 0,01* | 54,6 \pm 0,82 | 18,7 \pm 0,30 | 343,5 \pm 1,9 | 12,5 \pm 0,21 |
| Група 3 | 0,390 \pm 0,01* | 53,6 \pm 0,66* | 18,5 \pm 0,24* | 343,5 \pm 1,9 | 12,6 \pm 0,26 |
| Група 4 | 0,360 \pm 0,01* | 52,2 \pm 0,52* | 17,7 \pm 0,15* | 340 \pm 1,5* | 13,1 \pm 0,17 |
| Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). | | | | | |

Стосовно інших груп, то достовірними зміни були лише у тварин 3-ї групи під час визначення, окрім гематокриту, середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті. Відзначали зростання показників на 5,1 та 6,1 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. Всі інші виявлені зміни були недостовірними.

Під час аналізу показників периферичної крові було встановлено, що у статевозрілих тварин спостерігали зростання лейкоцитів, пропорційне до кількості нітратів у питній воді, яку споживали тварини. Найбільше кількість лейкоцитів зросла у щурів 4-ї групи – на 27,7 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Достовірні зміни також були у тварин 3-ї групи. У них кількість лейкоцитів збільшилася на 18 % ($p < 0,05$).

Стосовно статевонезрілих тварин, у всіх групах кількість лейкоцитів перевищувала показники статевозрілих тварин, вживання питної води з нітратами призвело до ще більшого їх зростання. Достовірне збільшення показника визначали у 2-й групі – на 22,7 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 42 % ($p < 0,05$), у 4-й – на 67 % ($p < 0,05$) порівнюючи з групою контролю (рис. 4.6).

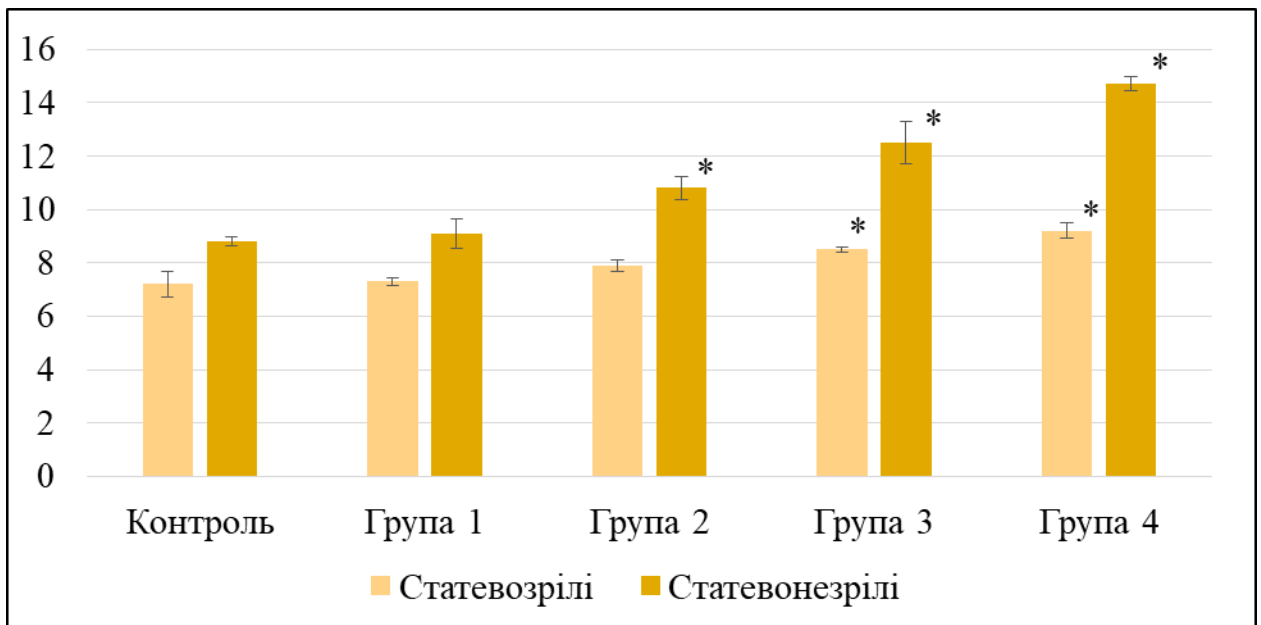


Рисунок 4.6 – Кількість лейкоцитів у крові піддослідних тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів, 10^9 /л

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою.

Під час аналізу рівня тромбоцитів спостерігали тенденція до зростання цього показника у всіх дослідних групах статевозрілих щурів. У статевонезрілих щурів кількість тромбоцитів у 1-й групі та групі контролю практично не відрізнялася. Починаючи з 2-ї групи показник зріс на 7,3 %

($p < 0,05$), у 3-й – на 7,8 % ($p < 0,05$), а у 4-й – на 12,0 % ($p < 0,05$). Всі зміни були достовірні (рис. 4.7).

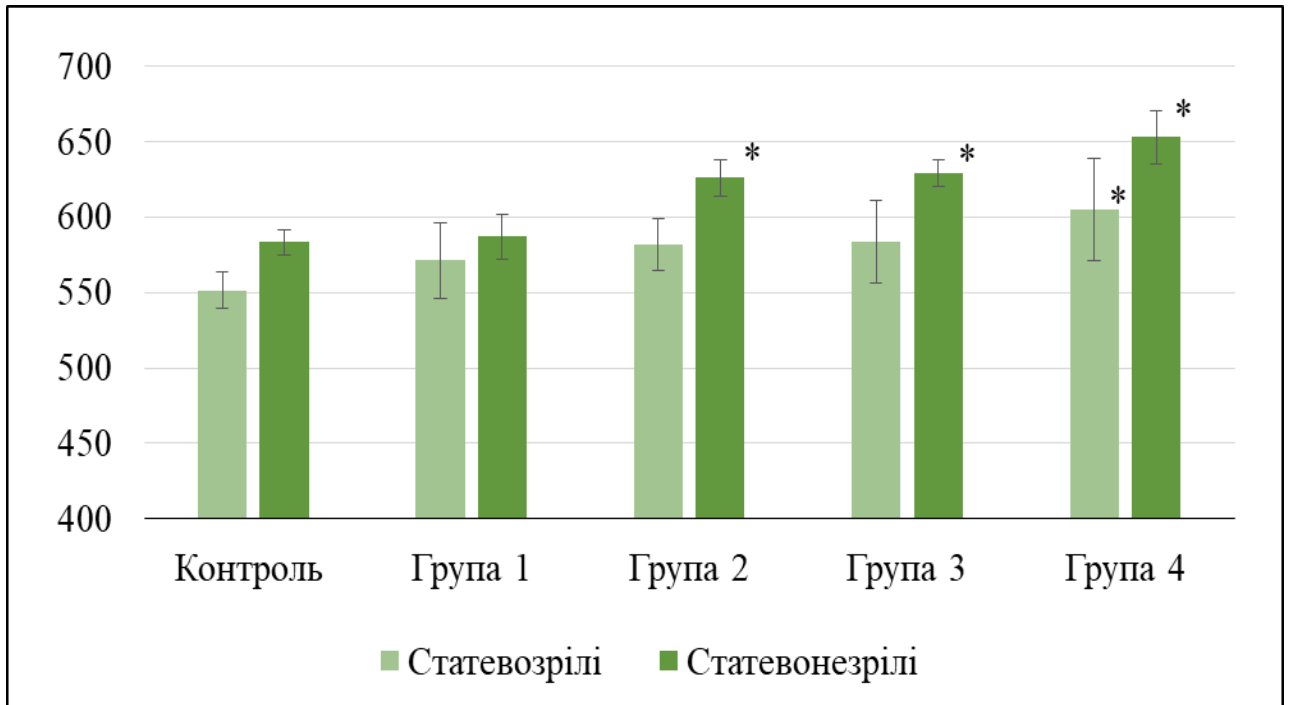


Рисунок 4.7 – Кількість тромбоцитів у крові піддослідних тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітритів, 10⁹/л

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Стосовно тромбоцитарних індексів, таких як середній об'єм тромбоцита та гетерогенність тромбоцитів, то вони в крові піддослідних тварин обох вікових категорій мали тенденцію до зростання (табл. 4.3).

У статевозрілих щурів зміни були достовірні лише у 4-й групі і становили 6,8 % ($p < 0,05$). Спостерігали також тенденцію до зростання гетерогенності тромбоцитів у всіх дослідних групах, порівняно з контрольною групою. У статевонезрілих тварин показник середнього об'єму тромбоцита недостовірно збільшувався пропорційно до концентрації нітратів у питній воді. Гетерогенність тромбоцитів у всіх групах теж мала тенденцію до зростання. У 4-й групі цей показник збільшився на 16,8 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Показники тромбоцитарних індексів у крові у статевозрілих тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів ($M \pm m$, $n=6$)

| Групи тварин | Середній об'єм тромбоцита MPV, fL | Гетерогенність тромбоцитів / анізоцитоз PDW, fL |
|--|-----------------------------------|---|
| Контрольна | $7,27 \pm 0,04$ | $9,2 \pm 0,41$ |
| Група 1 | $7,27 \pm 0,11$ | $9,3 \pm 0,07$ |
| Група 2 | $7,47 \pm 0,19$ | $9,7 \pm 0,21$ |
| Група 3 | $7,40 \pm 0,10$ | $10,0 \pm 0,6$ |
| Група 4 | $7,77 \pm 0,04^*$ | $10,4 \pm 0,21$ |
| Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) | | |

Таблиця 4.4 – Показники тромбоцитів у крові у статевонезрілих тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів ($M \pm m$, $n=6$)

| Групи тварин | Середній об'єм тромбоцита MPV, fL | Гетерогенність тромбоцитів / анізоцитоз PDW, fL |
|---|-----------------------------------|---|
| Контрольна | $7,4 \pm 0,09$ | $9,5 \pm 0,24$ |
| Група 1 | $7,4 \pm 0,18$ | $10,0 \pm 0,51$ |
| Група 2 | $7,7 \pm 0,17$ | $10,1 \pm 0,34$ |
| Група 3 | $7,8 \pm 0,07$ | $10,5 \pm 0,25$ |
| Група 4 | $8,0 \pm 0,1$ | $11,1 \pm 0,5^*$ |
| Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). | | |

Отже, нітрати під час надходження з питною водою негативно впливає на кров піддослідних тварин. Інтенсивність змін була вираженіша під час концентрації нітратів 250 та 500 мг/л. У щурів, які вживали цю воду виявлено статистично достовірне зниження рівня гемоглобіну, гематокриту та кількості еритроцитів і окремих показників еритроцитарного індексу. Також у цих дослідних групах визначали зростання лейкоцитів і тромбоцитів в

сироватці крові тварин обох вікових категорій. Вираженіші зміни спостерігали у статевонезрілих тварин.

4.3 Зміни кісткового мозку білих щурів різного віку при надходженні питної води з різною концентрацією нітратів

Одним із основних і найчутливіших органів, який миттєво реагує на зміни якісного та кількісного складу зовнішнього середовища, є кістковий мозок. Проаналізовані нами зразки кісткового мозку у щурів піддослідних груп, які вживали питну воду з різними концентраціями нітратів, виявили у мієлограмі тварин усіх дослідних груп ріст бластів, лімфоцитів, пронормоцитів і нормоцитів, мегакаріоцитів і еозинофілів та зміщення зрілих клітин еритроцитів. Ці зміни були вираженішими пропорційно до збільшення вмісту нітратів у воді.

У статевозрілих тварин 1-ї групи обох вікових категорій, які отримували питну воду з концентрацією нітратів на рівні ГДК або 50 мг/л, в мазку кісткового мозку було виявлено недостовірне зростання паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, нормоцитів і бластних клітин. У щурів 2-ї групи статевозрілих щурів порівняно з контрольною зросла кількість бластних клітин (на 75 %), нормоцитів (на 20 %), сегменто- та паличкоядерних нейтрофілів (на 50–60 % відповідно).

У тварин 3-ї групи цієї вікової категорії найбільше зросла кількість еозинофілів (на 139 %) ($p < 0,05$) та бластних клітин (на 100 %) ($p < 0,05$), виявлено дегенеративно змінені клітини гранулоцитарного ростка, кількість яких збільшилася на 70-80 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Зміни були достовірні. Кількість нормоцитів і лімфоцитів збільшилися незначно – на 28 і 35 % відповідно. В мазках кісткового мозку статевозрілих щурів 4-ї групи спостерігали значне достовірне зростання еозинофілів – на 179 % ($p < 0,05$), сегментоядерних нейтрофілів – на 175 % ($p < 0,05$),

паличкоядерних нейтрофілів – на 96 % ($p < 0,05$). На 112 % ($p < 0,05$) збільшилася кількість бластів і нормоцитів та на 72 % – лімфоцитів. Також з'явилися поодинокі мегакаріоцити (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Морфологічний склад кісткового мозку статевозрілих білих самок щурів, які вживали питну воду з нітратами (мієлограма) ($M \pm m$)

| Показники, % | Групи | | | | |
|--|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Контроль (n = 6) | 1 (n = 6) | 2 (n = 6) | 3 (n = 6) | 4 (n = 6) |
| Бласти | 2,7 ± 0,21 | 3,0 ± 0,37 | 4,7 ± 1,17 | 5,3 ± 0,4* | 5,7 ± 0,54* |
| Паличкоядерні | 8,3 ± 0,42 | 10,7 ± 0,4 | 13,3 ± 1,2 | 15,0 ± 0,7* | 16,3 ± 2,20* |
| Сегментоядерні | 7,8 ± 0,76 | 10,3 ± 0,7 | 11,7 ± 0,7 | 13,3 ± 2,2 | 21,3 ± 2,84* |
| Еозинофіли | 1,7 ± 0,42 | 2,3 ± 0,2 | 2,7 ± 0,2 | 4,00 ± 0,4* | 4,67 ± 0,7* |
| Лімфоцити | 23,7 ± 3,6 | 29,3 ± 7,9 | 31,0 ± 1,1 | 32,0 ± 4,9 | 40,7 ± 4,82 |
| Пролімфоцити | 8,3 ± 1,28 | 9,7 ± 0,92 | 12,3 ± 3,6 | 13,7 ± 2,7 | 15,7 ± 1,38* |
| Нормоцити | 11,7 ± 4,7 | 13,7 ± 1,8 | 14,0 ± 2,4 | 15,0 ± 2,7 | 26,0 ± 2,2* |
| Пронормоцити | 2,3 ± 0,4 | 4,0 ± 1,3 | 5,3 ± 0,5 | 5,3 ± 1,3 | 7,3 ± 0,9* |
| Примітка. * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою | | | | | |

В мазку кісткового мозку статевонезрілих тварин 1-ї групи було виявлено недостовірне зростання паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, нормоцитів і бластних клітин. Зміни вираженіші порівняно з такою ж групою статевозрілих тварин. У тварин 2-ї групи, порівняно з контрольною, збільшилася кількість нормоцитів (на 52 %) та еозинофілів (на 76 %) та бластів (на 21 %). Зміни були недостовірними. У 3-й дослідній групі відзначали достовірне збільшення кількості лімфоцитів (на 173 %) ($p < 0,05$), еозинофілів (на 160 %) ($p < 0,05$). Зростання бластних клітин було недостовірним.

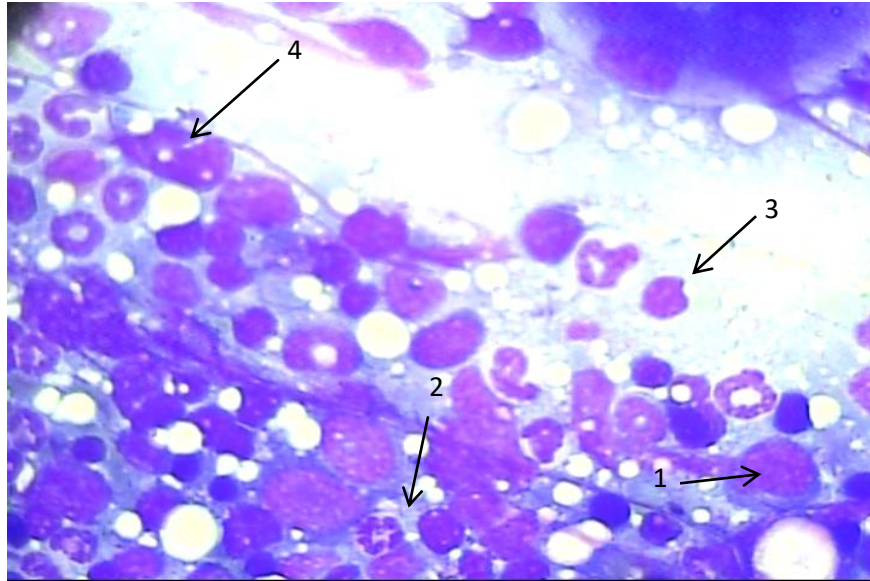
Виявлено помірну кількість дегенеративно змінених сегменто- та паличкоядерних нейтрофілів, вміст яких мало відрізнявся від попередньої

групи, з'явилися поодинокі мегакаріоцити. У 4-й групі дослідних тварин, які вживали воду з концентрацією нітратів 500 мг/л спостерігали значне зростання еозинофілів (на 352 %) ($p < 0,05$), лімфоцитів і бластів (на 182 та 150 % відповідно) ($p < 0,05$), збільшення сегментоядерних нейтрофілів і нормоцитів майже на 100 % ($p < 0,05$). У мазку кісткового мозку було встановлено велику кількість нормобластів і мегакаріоцитів. Також з'явилися моноцити, яких не було у щурів з групи контролю (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Морфологічний склад кісткового мозку статевонезрілих щурів, які вживали питну воду з нітратами (мієлограма) ($M \pm m$)

| Показники, % | Групи | | | | |
|---|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Контроль (n = 6) | 1 (n = 6) | 2 (n = 6) | 3 (n = 6) | 4 (n = 6) |
| Бласти | 2,33 ± 0,3 | 2,83 ± 0,5 | 2,8 ± 0,7 | 3,7 ± 0,4* | 5,8 ± 0,9* |
| Паличкоядерні | 13,83 ± 1,9 | 14,2 ± 1,1 | 15,7 ± 0,7 | 16,2 ± 1,2 | 17,2 ± 3,0 |
| Сегментоядерні | 8,17 ± 0,5 | 11,2 ± 1,1 | 12,7 ± 0,3 | 12,8 ± 2,20 | 15,8 ± 1,5* |
| Еозинофіли | 2,17 ± 0,5 | 2,9 ± 0,5 | 3,8 ± 0,7 | 5,7 ± 1,0* | 9,8 ± 0,7* |
| Лімфоцити | 14,17 ± 1,7 | 22,4 ± 1,8 | 23,7 ± 3,6 | 38,7 ± 2,3* | 40,0 ± 1,4* |
| Пролімфоцити | 1,97 ± 0,3 | 2,3 ± 0,2 | 4,7 ± 1,0* | 5,8 ± 1,0* | 7,8 ± 1,4* |
| Нормоцити | 8,67 ± 1,2 | 19,7 ± 5,1 | 21,8 ± 2,9 | 21,8 ± 3,2 | 25,7 ± 1,6* |
| Пронормоцити | 3,0 ± 0,6 | 3,5 ± 0,3 | 3,8 ± 0,5 | 3,8 ± 0,7 | 13,2 ± 0,2* |
| Примітка.* – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою | | | | | |

Під час морфологічного дослідження червоного кісткового мозку у тварин контрольних груп обох вікових категорій статистично значущих змін якісного та кількісного складу компонентів кісткового мозку не було виявлено ($p > 0,05$). У контрольній групі статевозрілих тварин спостерігали поодинокі бласти, нормоцити, клітини гранулоцитарного ряду (сегментні та паличкоядерні нейтрофіли) (рис. 4.8).



Умовні позначення: 1 – бласт; 2 – сегментоядерний нейтрофіл;
3 – паличкоядерний нейтрофіл; 4 – нормоцит.

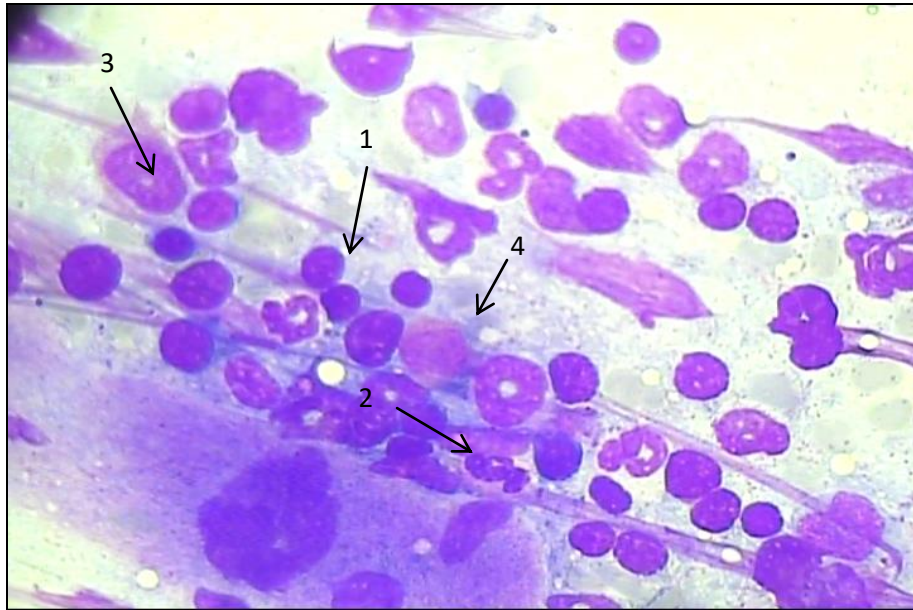
Рисунок 4.8 – Кістковий мозок (стернальна пункція) контрольної групи статевозрілих тварин. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Мікрофотографія. Збільшення: x 700

Мазок кісткового мозку групи контролю статевонезрілих осіб мало відрізнявся від такої ж групи статевозрілих тварин. На рисунку 4.9 видно поодинокі мегакаріюцити, бласти та нормоцити, клітини гранулоцитарного ряду.

У щурів, які вживали питну воду з понаднормативною кількістю нітратів, виявлено гематотоксичний ефект солей азотної кислоти. Так, під час вживання питної води з нітратами у концентрації 50 мг/л у мазку кісткового мозку статевозрілих тварин 1-ї групи виявлено зростання клітин гранулоцитарного ряду, зокрема паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, нормоцитів та баластних клітин (рис 4.10.).

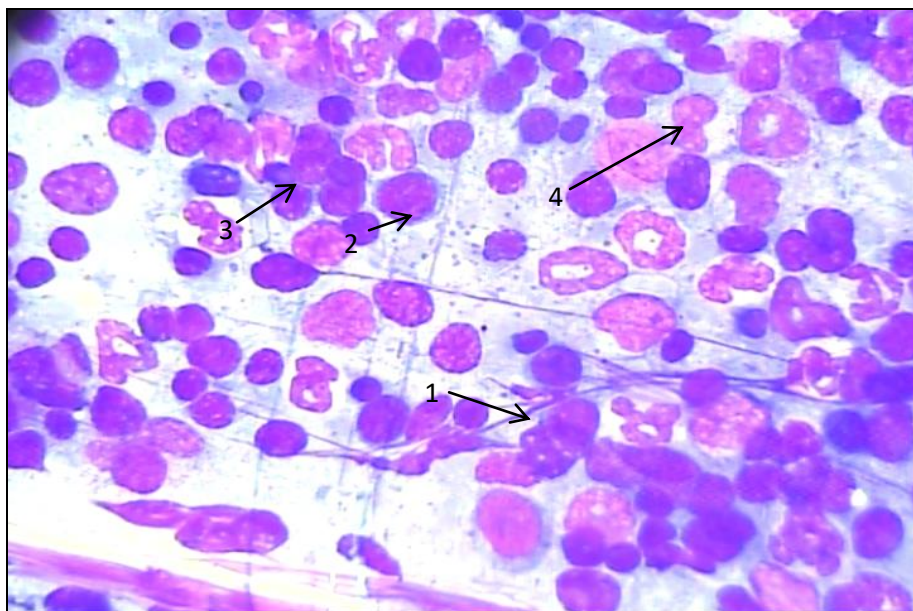
Під час оцінки кісткового мозку 1-ї групи статевонезрілих тварин виявлено поодинокі бласти, зменшення гранулоцитарних клітин, збільшення кількості лімфоцитів (рис. 4.11).



Умовні позначення: 1 – сегментоядерний нейтрофіл; 2 – мегакаріоцит;
3 – бласт; 4 – нормоцит.

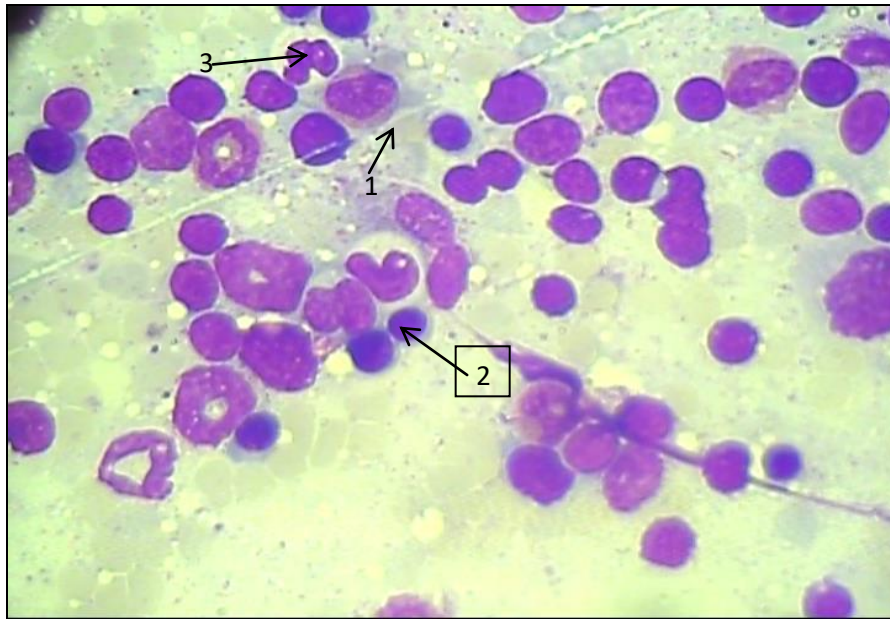
Рисунок 4.9 – Кістковий мозок (стернальна пункція) контрольної групи статевонезрілих тварин. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Мікрофотографія. Збільшення: x 700



Умовні позначення: 1 – нормоцит; 2 – лімфоцит; 3 – сегментоядерний нейтрофіл; 4 – еозинофіл.

Рисунок 4.10 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевозрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 50 мг/л. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x 700

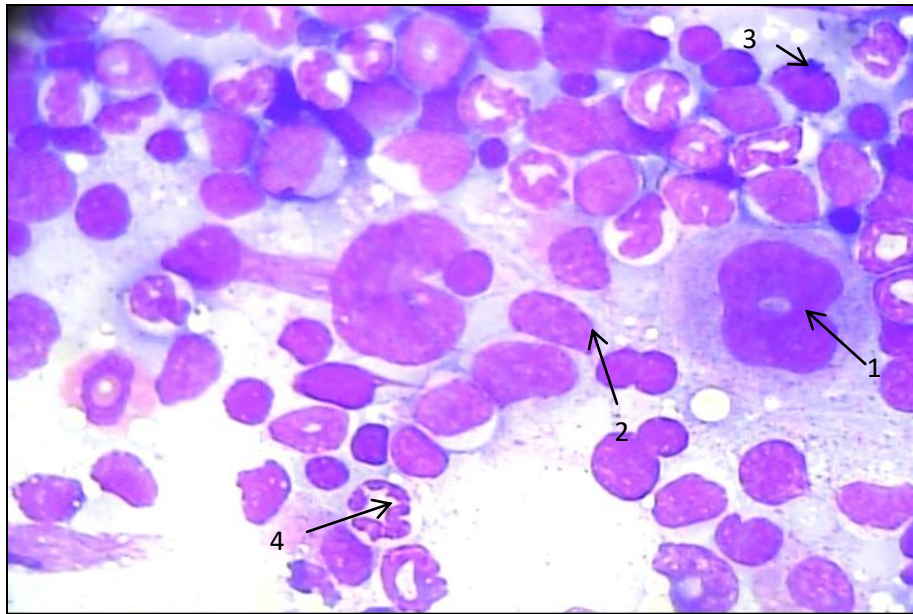


Умовні позначення: 1– бластна клітина; 2 – лімфоцит; 3 – нейтрофіл.

Рисунок 4.11– Кістковий мозок (стернальна пункція) статевонезрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 50 мг/л. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x 700

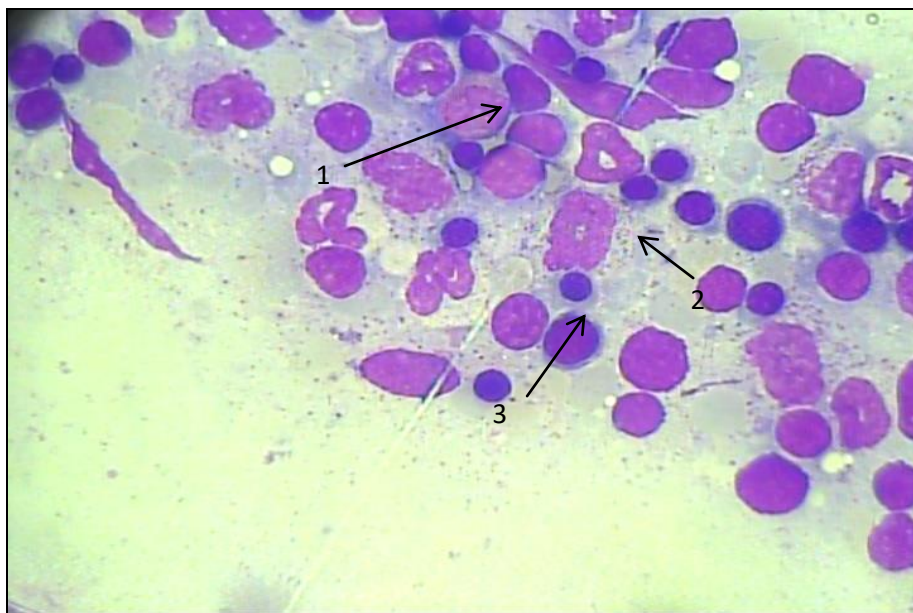
У зразках кісткового мозку 2-ї групи статевозрілих тварин, які вживали питну воду з вмістом нітратів 150 мг/л, було виявлено пригнічення всіх кровотворних ростків порівняно з контрольною групою тварин, яке ставало вираженішим із збільшенням вмісту нітратів у воді. У мазку кісткового мозку спостерігали поодинокі бласти, нормоцити, клітини паростка гранулоцитів, сегментоядерні та паличкоядерні нейтрофіли, переважно дегенеративно змінені, поодинокі еозинофіли та лімфоцити (рис. 4.12). Розрахований ІДН збільшився на 36,3 % ($p > 0,05$) порівняно з контролем.

У статевонезрілих тварин 2-ї групи статевонезрілих тварин спостерігали велику кількість нормоцитів, бластів, еозинофілів порівняно з контролем (рис. 4.13). У них ІДН збільшився на 31,2% ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою.



Умовні позначення: 1 – мегакаріоцит; 2 – нормоцит; 3 – лімфоцит; 4 – нейтрофіл.

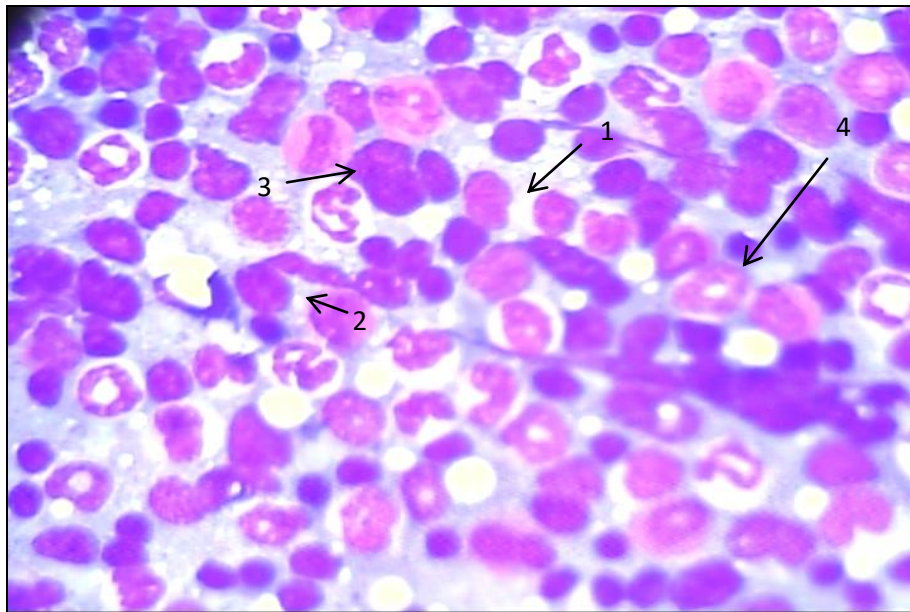
Рисунок 4.12 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевозрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 150 мг/л. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x 700



Умовні позначення: 1 – нормоцит; 2 – еозинофіл; 3 – бластна клітина.
Рисунок 4.13 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевонезрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 150 мг/л. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія.

Збільшення: x 700

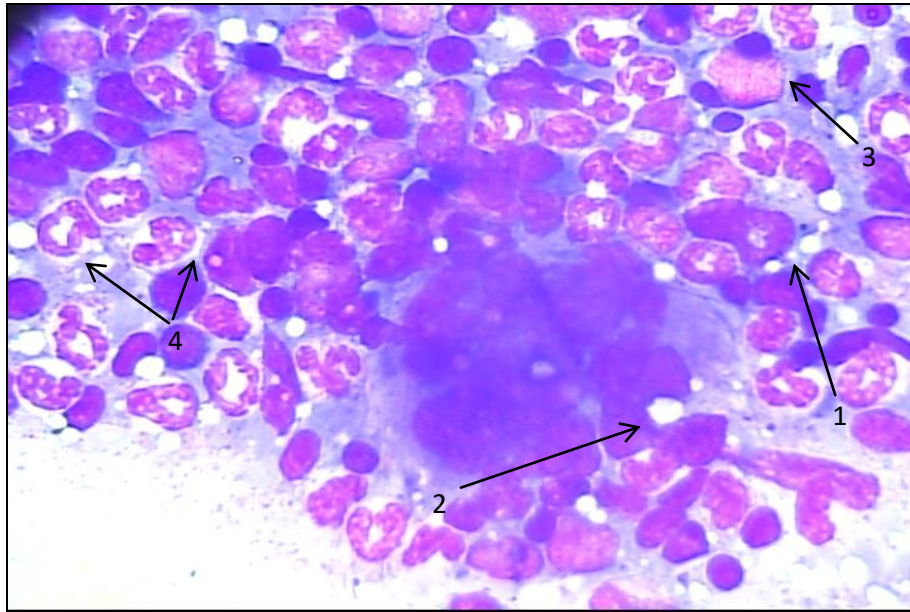
У мазках кісткового мозку статевозрілих тварин 3-ї групи, які вживали питну воду з вмістом нітратів 250 мг/л, було встановлено збільшення бластних клітин, нормоцитів, лімфоцитів та еозинофілів порівняно з контрольною групою. Також у цих щурів у мазку кісткового мозку було виявлено дегенеративно змінені клітини паростка гранулоцитів (рис. 4.14). ІДН збільшився на 38,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.



Умовні позначення: 1 – нормоцит; 2 – лімфоцит; 3 – нейтрофіл;
4 – еозинофіл.

Рисунок 4.14 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевозрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 250 мг/л. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: $\times 700$

У 3-й групі статевонезрілих тварин виявлено зростання кількості мегакаріоцитів, клітин гранулоцитів, дегенеративно змінених сегментів і паличкоядерних нейтрофілів, збільшення кількості лімфоцитів, помірну кількість еозинофілів. ІДН підвищився на 37,5 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 4.15).



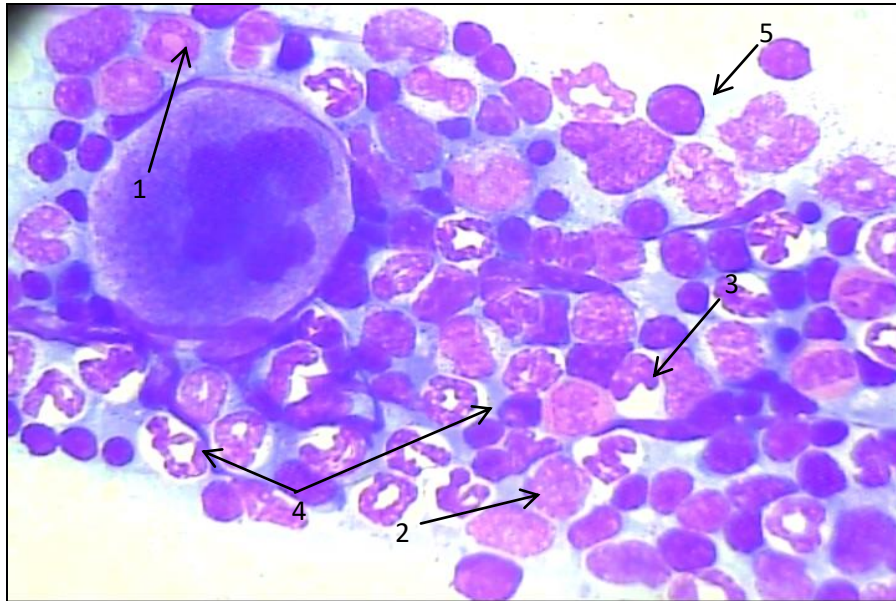
Умовні позначення: 1 – мегакаріоцит; 2 – нормоцит; 3 – моноцит;
4 – нейтрофіли.

Рисунок 4.15 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевонезрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 250 мг/л. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x 700

У 4-й групі статевозрілих тварин, які споживали воду з вмістом нітратів 500 мг/л, спостерігали збільшення кількості бластів, мегакаріоцитів, велику кількість гранулоцитарних клітин, збільшення еозинофілів, лімфоцитів і пролімфоцитів, що вказує на зміщення еритроцитів (рис. 4.16). ІДН на 67,2 % ($p < 0,05$) вищий, ніж у контрольній групі.

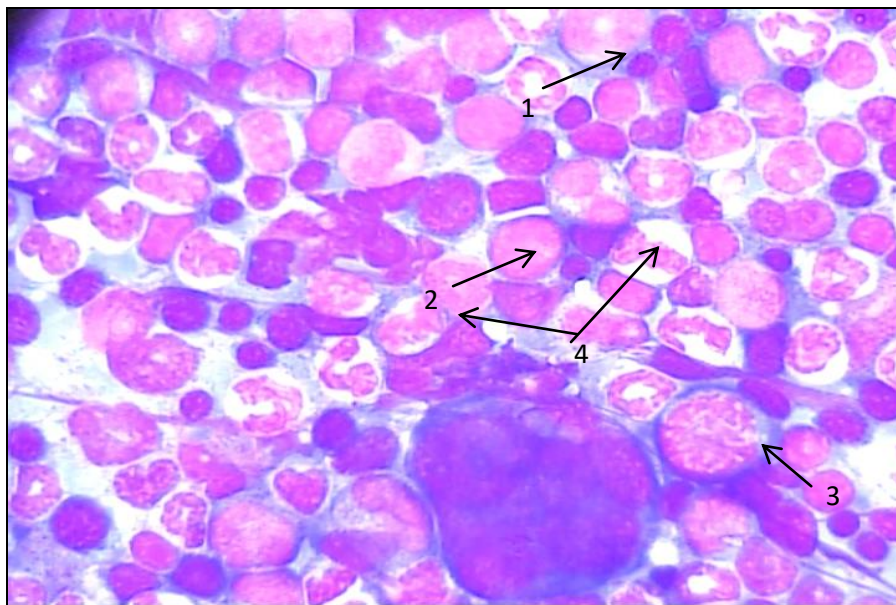
У 4-й групі статевонезрілих тварин спостерігали ріст мегакаріоцитів, бластів, гранулоцитарних клітин, лімфоцитів і пролімфоцитів, еозинофілів, з'явилася велика кількість нормобластів, моноцитів порівняно з контрольною групою (рис. 4.17). ІДН був на 43,7 % вище за контроль.

Отже, отримані результати свідчать про те, що вживання питної води з нітратами у концентраціях від 150 мг/л до 500 мг/л викликає структурно-морфологічну дезорганізацію кровотворення, яка проявляється гальмуванням дозрівання всіх паростків кровотворної тканини.



Умовні позначення: 1 – мегакаріоцит; 2 – нормоцит; 3 – еозинофіл;
4 – нейтрофіли; 5 – лімфоцит.

Рисунок 4.16 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевозрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 500 мг/л. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Збільшення: x 700



Умовні позначення: 1 – мегакаріоцит; 2 – нормоцит; 3 – моноцит;
4 – нейтрофіли.

Рисунок 4.17 – Кістковий мозок (стернальна пункція) статевонезрілих тварин, які вживали питну воду з нітратами в концентрації 500 мг/л. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія.

Збільшення: x 700

Вираженіші зміни спостерігалися в якісному та кількісному складі компонентів еритроцитарного паростка. Структурні зміни в кістковому мозку є дозозалежними із посиленням гематотоксичної дії нітратів, особливо у дозах 250 і 500 мг/л в обох вікових категоріях: як статевозрілих, так і статевонезрілих щурів. Останній ефект вираженіший. Це призводить до змін у кістковому мозку, що надалі може стати причиною розвитку патологічних процесів в організмі.

На основі наведених у розділі 4 результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. В результаті вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л виявлено статистично достовірне зниження рівня гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів і окремих показників еритроцитарного індексу. А також зростання лейкоцитів і тромбоцитів в сироватці крові тварин обох вікових категорій. Виражені зміни спостерігали у статевонезрілих тварин.

2. Встановлено, що надходження нітратів із питною водою у понаднормативних кількостях сприяє активному утворенню метгемоглобіну, на що вказує його достовірне зростання у досліджуваних групах обох вікових категорій.

Вживання питної води з різною концентрацією нітратів проявляється структурно-морфологічною дезорганізацією кровотворення у щурів, яка характеризується пригніченням дозрівання всіх паростків кровотворної тканини. Вираженіші зміни спостерігали в якісному та кількісному складі компонентів еритроцитарного паростка. Ці порушення мають дозозалежний характер із посиленням гематотоксичної дії нітратів у дозах 250 і 500 мг/л, вираженіші у статевонезрілих тварин.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [220–224].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ НІТРАТІВ ЗА УМОВ НАДХОДЖЕННЯ ЇХ ІЗ ПИТНОЮ ВОДОЮ

Оцінку впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх із питною водою здійснювали шляхом визначення неспецифічних і специфічних показників. Перші дають змогу оцінювати стан всього організму або його найважливіших систем, другі – про стан окремих органів або функцій. До неспецифічних показників належать маса тіла і коефіцієнт маси внутрішніх органів. До специфічних відносять показники, які характеризують метаболічні процеси та зміни, активність ферментів, які виникають під дією тих чи інших речовин і дають змогу встановити механізм дії і ранні прояви токсичного впливу. У дослідях на білих щурах-самицях, які вживали питну воду з різною концентрацією нітратів, вивчено показники ліпідного обміну (загальний холестерин і тригліцериди), вуглеводневого обміну (глюкоза) та білкового обміну (загальний білок, креатинін і сечовина).

5.1 Вікові особливості зміни маси тіла та відносної маси печінки щурів

Маса тіла тварин і відносна маса органа (індекс маси внутрішніх органів) є неспецифічними показниками, які відображають загальний стан організму під час надходження ксенобіотиків з питною водою [279]. Динаміка маси тіла експериментальних тварин відображає загальну реакцію організму на вплив хімічної сполуки. Органом, який найпершим реагує на токсичний вплив хімічних речовин, є печінка. Тому під час дослідження впливу питної води з різною концентрацією нітратів, ми оцінювали не лише

масу тіла тварин, а також абсолютну і відносну масу (маса органа/маса тіла \times 100) печінки.

На початку експериментального дослідження маса тіла статевозрілих щурів була в межах 180–200 г, маса тіла статевонезрілих щурів – 60–80 г. Тварини розділено методом рандомізації, середня маса у кожній групі була статистично недостовірною ($p > 0,05$) між собою. Під час дослідження впливу нітратів різної концентрації у питній воді на організм щурів різних вікових категорій упродовж 30-денного експерименту виявлено зміни маси тіла у всіх досліджуваних групах.

Встановлено зростання маси тіла у статевозрілих і статевонезрілих тварин. Так, у статевозрілих щурів контрольної групи, які пили воду з міського водогону, маса тіла за період експерименту збільшилася на 19,1 % ($p < 0,05$). У тварин 1 групи, які вживали питну воду з вмістом нітратів 50 мг/л, маса тіла зросла на 16,7 % ($p < 0,05$) порівняно з їх початковою масою. Маса тіла щурів 2 групи, які вживали питну воду з вмістом нітратів 150 мг/л, зросла на 14,3 % ($p < 0,05$). У щурів 3 групи, які вживали питну воду з вмістом нітратів 250 мг/л, маса збільшилася на 9,2 % ($p > 0,05$). У щурів 4 групи, які вживали питну воду з вмістом нітратів 500 мг/л, маса збільшилася на 6,2 % ($p > 0,05$) порівнюючи з початковими даними (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Зміни маси тіла статевозрілих щурів під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, г.

| Група тварин | Початок експерименту | 30-й день експерименту |
|------------------|----------------------|------------------------|
| Контрольна група | 187,5 \pm 3,36 | 223,3 \pm 4,36* |
| Група 1 | 189,2 \pm 2,86 | 220,8 \pm 2,18* |
| Група 2 | 190,2 \pm 2,39 | 217,5 \pm 7,43* |
| Група 3 | 193,7 \pm 2,00 | 211,7 \pm 6,31 |
| Група 4 | 193,8 \pm 2,05 | 205,8 \pm 2,74 |

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з масою тіла на початок експерименту ($p < 0,05$).

Встановлено, що маса тіла статевонезрілих щурів контрольної групи збільшилася на 84,6 % ($p < 0,05$). Порівняно з початковими даними у тварин 1-ї групи маса тіла зросла на 79,6 % ($p < 0,05$), 2-ї – на 67,3 % ($p < 0,05$). У щурів 3-ї та 4-ї груп маса тіла збільшилася на 60,4 % ($p < 0,05$) та на 54,6 % ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Зміни маси тіла статевонезрілих щурів під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, г.

| Група тварин | Початок експерименту | 30-й день експерименту |
|---|----------------------|------------------------|
| Контрольна група | 72,2 ± 1,34 | 133,3 ± 1,97* |
| Група 1 | 74,7 ± 1,74 | 134,2 ± 2,48* |
| Група 2 | 74,2 ± 1,50 | 124,2 ± 2,18* |
| Група 3 | 74,3 ± 1,66 | 119,2 ± 5,82* |
| Група 4 | 76,0 ± 1,70 | 117,5 ± 9,56* |
| Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з масою тіла на початок експерименту ($p < 0,05$). | | |

Через тривалу 30-денну експозицію нітратами темпи приросту маси тіла в обох вікових категоріях найвиразніше відставали від контрольних показників у тварин, які вживали питну воду з вмістом нітратів 250 і 500 мг/л. Загальний приріст маси у статевозрілих щурів був в 2,0 і 3,0 раза менший. У статевонезрілих щурів порівняно з контрольною групою найменший приріст маси тіла був під час концентрації нітратів у питній воді 500 мг/л.

Узагальнюючи отримані результати дослідження, варто відзначити, що враховуючи показники зміни маси тіла піддослідних тварин, як інтегрального показника токсичної дії, можна зробити висновок, що вживання водогінної води контрольною групою не чинило ніякого негативного впливу на організм щурів і у них спостерігали найбільший приріст маси тіла, тоді як у дослідних групах питна вода з нітратами

негативно впливала на тварин, що підтверджувалося менш вираженим приростом маси тіла. При цьому несприятливий вплив збільшувався зі зростанням кількості нітратів.

Через 30 днів від початку досліду усіх тварин виводили з експерименту шляхом кровопускання під тіопентал-натрієвим наркозом, забирали і зважували печінку. Орган ретельно оглядали. Патологічних змін під час візуальної оцінки не спостерігали. Під час аналізу відносної маси печінки у статевозрілих і статевонезрілих щурів спостерігали різнонаправлений характер змін. Встановлено, що у статевозрілих щурів відносна маса печінки зростала. Статистично достовірні зміни визначали у щурів 3-ї та 4-ї груп, у яких відносна маса печінки зросла практично однаково – в 1,2 рази порівняно з контролем (або на 19,8 % ($p < 0,05$) та на 24,8 % ($p < 0,05$) відповідно) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Абсолютна та відносна маса печінки у статевозрілих тварин, які вживали питну воду з різними концентраціями нітратів.

| Групи тварин | Абсолютна маса печінки (г) | Відносна маса печінки (%) (маса органа/маса тіла x100%) |
|--|----------------------------|--|
| Контрольна група | 6,67 ± 0,49 | 2,98 ± 0,16 |
| Група 1 | 7,0 ± 0,17 | 3,17 ± 0,10 |
| Група 2 | 7,13 ± 0,35 | 3,35 ± 0,20 |
| Група 3 | 7,57 ± 0,26 | 3,57 ± 0,15* |
| Група 4 | 7,65 ± 0,27 | 3,72 ± 0,12* |
| Примітка.* – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). | | |

У статевонезрілих щурів відносна маса печінки статистично достовірно зменшувалася в 3-й та 4-й групах у 1,2 та 1,3 раз порівняно з контролем (або на 19,7 % ($p < 0,05$) та 24,4 % ($p < 0,05$) відповідно) (табл. 5.4).

Отже, у дослідних групах питна вода з нітратами негативно впливала на тварин, що підтверджувалося незначним приростом маси тіла порівняно з

контрольною групою. Було встановлено несприятливий вплив питної води з вмістом нітратів на печінку щурів, особливо в концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л, який мав різнонаправлений характер і про що свідчить зростання відносної маси печінки в 1,2 раза у статевозрілих щурів і зменшення – у 1,3 у статевонезрілих порівняно з контрольною групою.

Таблиця 5.4 – Абсолютна та відносна маса печінки у статевонезрілих тварин, які вживали питну воду з різними концентраціями нітратів.

| Групи тварин | Абсолютна маса печінки (г) | Відносна маса печінки (%) (маса органа/маса тіла x100%) |
|---|----------------------------|--|
| Контрольна група | 6,0 ± 0,55 | 4,50 ± 0,08 |
| Група 1 | 5,69 ± 0,14 | 4,84 ± 0,18 |
| Група 2 | 4,71 ± 0,12 | 3,94 ± 0,18 |
| Група 3 | 4,3 ± 0,14 | 3,61 ± 0,11* |
| Група 4 | 4,0 ± 0,42 | 3,40 ± 0,10* |
| Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою (p<0,05). | | |

5.2 Вплив питної води з різними концентраціями нітратів на показники ліпідного обміну у щурів різних вікових категорій

Важливу роль в організмі відіграють загальний холестерин і тригліцериди. Їх показники мають велике значення в життєвих процесах і характеризують фізіологічний стан організму загалом. Від них залежать інші види обміну речовин і мінерального обміну.

Під час аналізу рівня загального холестерину у крові було встановлено, що у всіх групах статевозрілих тварин їх кількість була вища порівняно зі статевонезрілими. Спостерігали зростання активності загального холестерину та тригліцеридів у тварин усіх груп, окрім 1-ї, які споживали питну воду з вмістом нітратів на рівні 50 мг/л, що відповідає ГДК.

У категорії статевозрілих щурів вживання питної води з різними концентраціями нітратів призвело до зростання рівня загального холестерину у 3-й групі на 15,2 % ($p<0,05$), у 4-й – на 26,6 % ($p<0,05$) відносно контрольної групи. У статевонезрілих тварин спостерігали менш виражене достовірне зростання цього показника – у 3-й групі на 6,2 % ($p<0,05$) та у 4-й – на 15,1 % ($p<0,05$) порівняно з контролем (рис. 5.1).

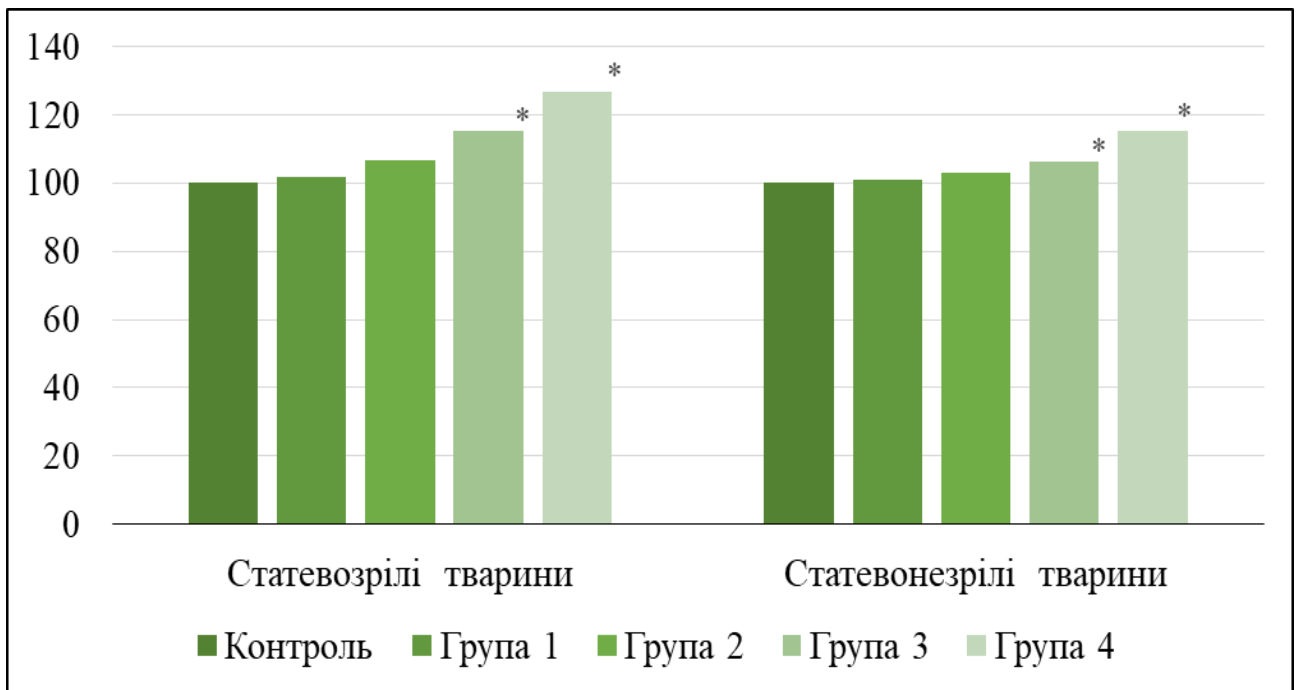


Рисунок 5.1 – Рівень загального холестерину в сироватці крові тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p<0,05$).

Під час аналізу рівня тригліцеридів було встановлено їх зростання пропорційно до кількості нітратів у питній воді (рис. 5.2). Зміни були вираженіші у статевозрілих тварин. Їх інтенсивність залежала від концентрації нітратів у питній воді. Найбільше рівень тригліцеридів зріс у щурів 4-ї групи – на 17,8 % ($p<0,05$) порівняно з контролем. Достовірні зміни також були у тварин 3-ї групи, у якій зростання показника становило 13,5 % ($p<0,05$). Стосовно статевонезрілих тварин, то достовірне збільшення

показника визначалося у тих же групах, правда воно було менш вираженим. У 3-й групі – рівень тригліцеридів збільшився на 9,3 % ($p < 0,05$), у 4-й – на 15,1 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

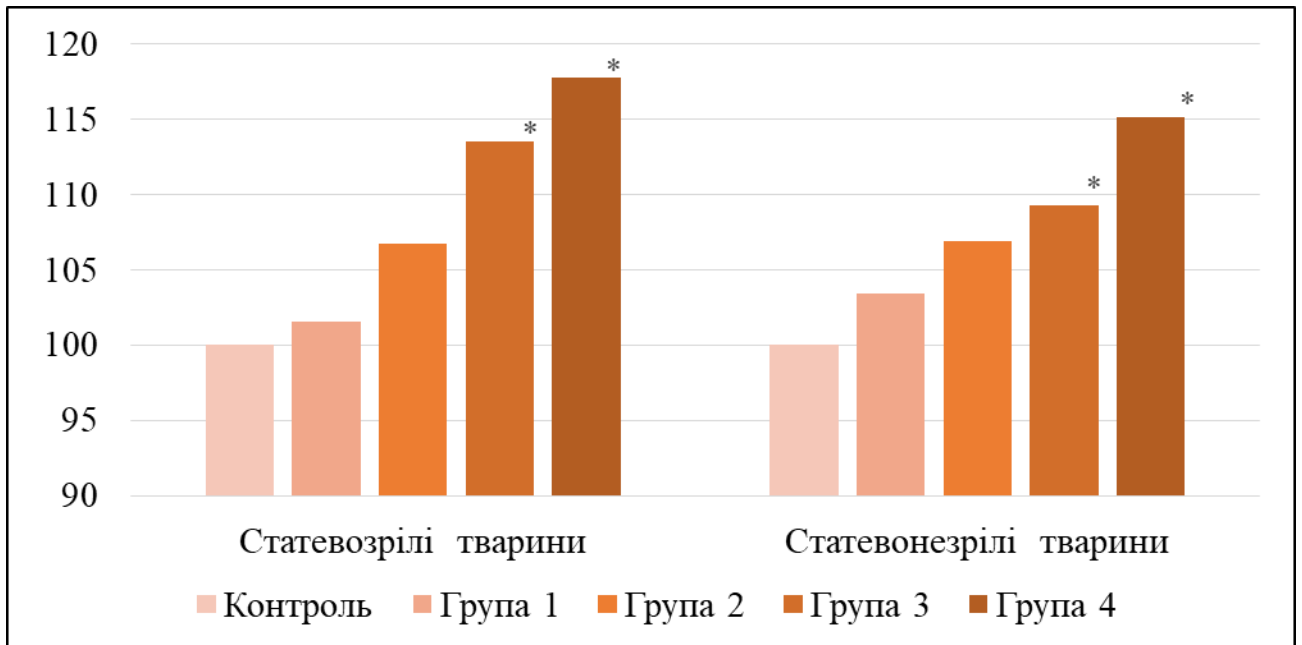


Рисунок 5.2 – Рівень тригліцеридів в сироватці крові тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$).

Отже, вживання питної води з вмістом нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л призводить до дисліпідемії (гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії), що може стати причиною розвитку інших патологічних станів і захворювань.

5.3 Залежність рівня глюкози у крові щурів різного віку від кількості нітратів при надходженні їх з питною водою

Основним показником вуглеводного обміну є глюкоза. Після 30-денного вживання питної води з різними концентраціями нітратів її рівень у крові у всіх групах статевозрілих тварин був вищим порівняно зі

статевонезрілими. Найвиражені змін були у тварин 3-ї та 4-ї груп, які споживали воду з нітратами в дозі 250 мг/л та 500 мг/л. У статевозрілих тварин спостерігали достовірне зростання цього показника на 25,7 % ($p < 0,05$) та 40,7 % ($p < 0,05$) відповідно, порівнюючи з групою контролю. У групах статевонезрілих щурів спостерігали достовірне зниження цього показника на 15,5 % ($p < 0,05$) у 3-й групі та на 22 % ($p < 0,05$) у 4-й групі відносно контрольної групи (рис. 5.3).

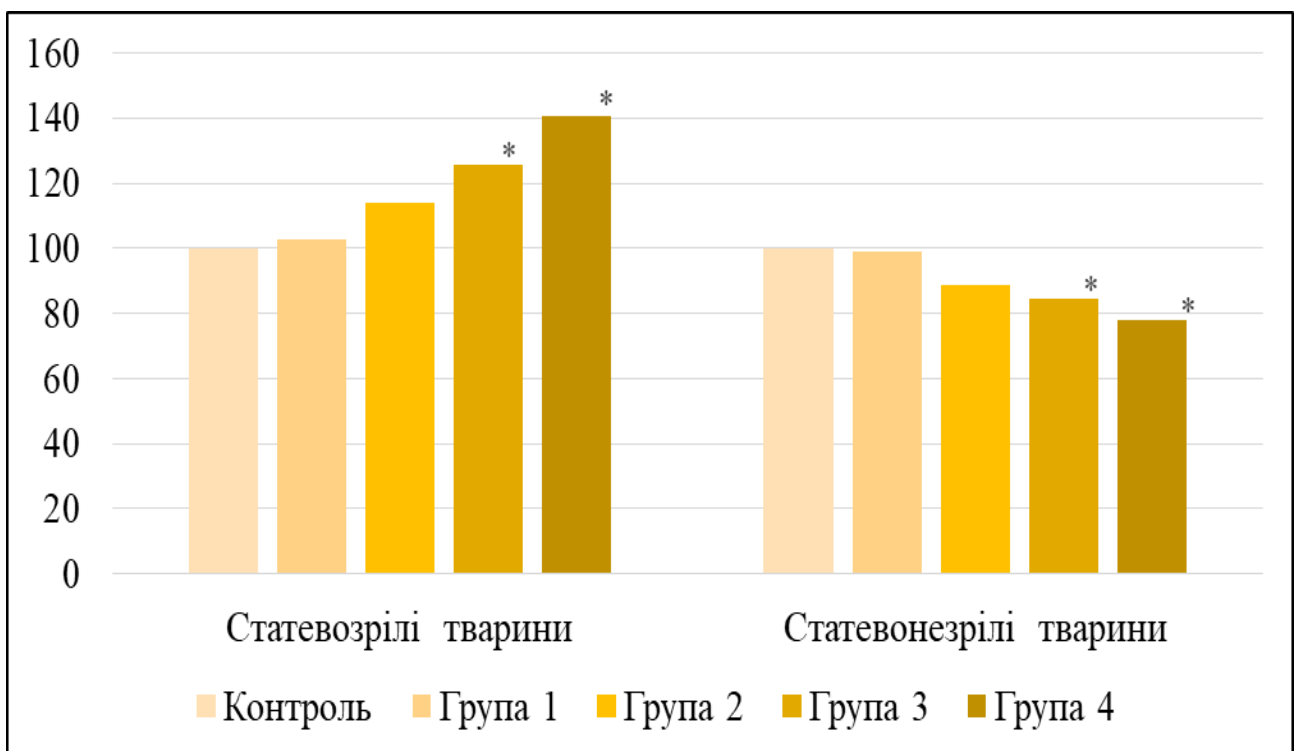


Рисунок 5.3 – Рівень глюкози в сироватці крові тварин під час вживання змодельованої питної води (з різними концентраціями нітратів), (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$)

Вживання питної води з концентрацією нітратів 250 та 500 мг/л веде до різнонаправлених змін рівня глюкози крові в обох вікових групах, що свідчить про порушення вуглеводного обміну, що може призвести до патологічних змін в організмі.

5.4 Особливості білкового обміну у тварин різного віку при вживанні питної води з різними концентраціями нітратів

Одним із базових біохімічних показників, що характеризує стан білкового обміну в організмі є рівень загального білка в сироватці крові. Було встановлено достовірне зростання рівня цього показника лише у 4-й групі статевозрілих тварин на 40 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною. В інших групах цієї вікової категорії зміни були недостовірними, зростання кількості цього показника на 10 % ($p > 0,05$) – у 2-й та на 13 % ($p > 0,05$) – у 3-й (рис. 5.4).

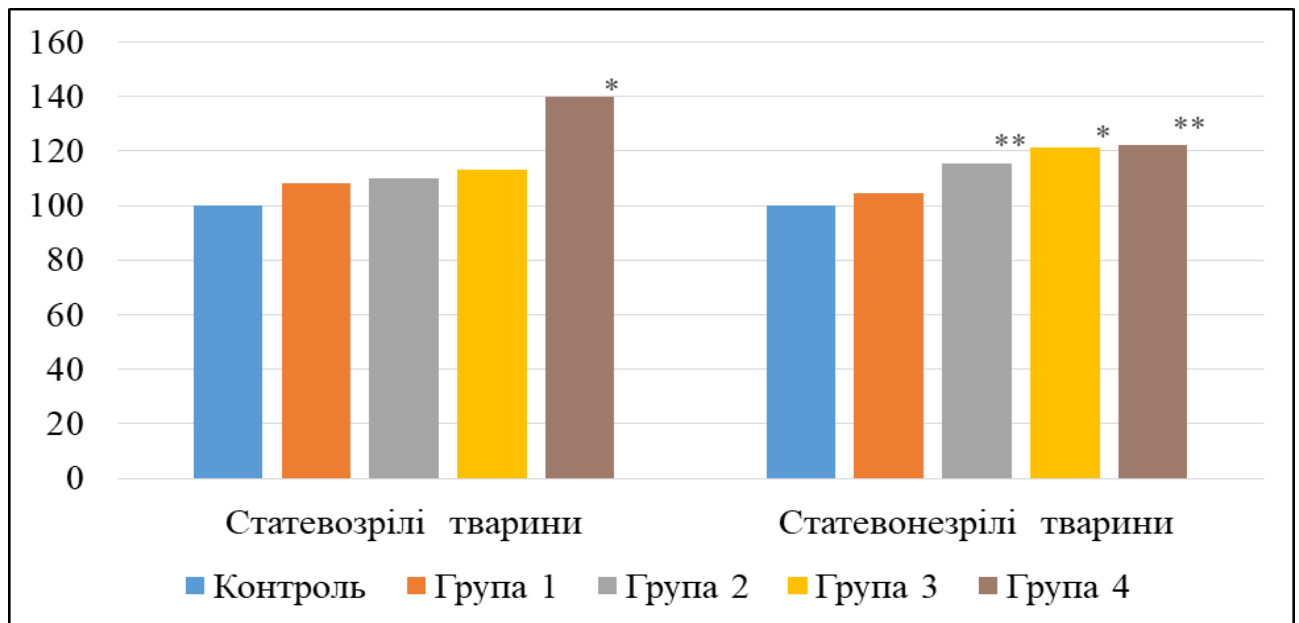


Рисунок 5.4 – Рівень загального білка в сироватці крові тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$).

У статевонезрілих тварин вплив нітратів питної води на рівень загального білка піддослідних тварин був вираженішим. Достовірне зростання показника було встановлено, починаючи з 2-ї групи – на 15,3 % ($p < 0,01$), на 21,3 % ($p < 0,05$) – у щурів 3-ї групи та на 22,4 % ($p < 0,01$) у тварин 4-ї групи порівняно з контрольною.

Кінцевим продуктом розпаду білків в організмі є сечовина. Вона утворюється в печінці в результаті цілого каскаду складних біохімічних реакцій. Зниження рівня сечовини в крові відзначають при багатьох захворюваннях печінки через неспроможність пошкоджених клітин печінки її синтезувати. Було встановлено, що вміст сечовини в крові статевозрілих тварин у 3-й та 4-й групах був достовірно нижчим за контрольні величини – на 23,5 % ($p < 0,05$) та 37,3 % ($p < 0,05$) відповідно. У статевонезрілих тварин 2-ї та 3-ї груп, які вживали питну воду з нітратами в дозі 150 мг/л та 250 мг/л зміни були недостовірними і менш вираженими, ніж у попередній віковій категорії. Лише у тварин 4-ї групи, які вживали питну воду з нітратами в дозі 500 мг/л, відзначали достовірне зниження рівня сечовини на 36,4 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 5.5).

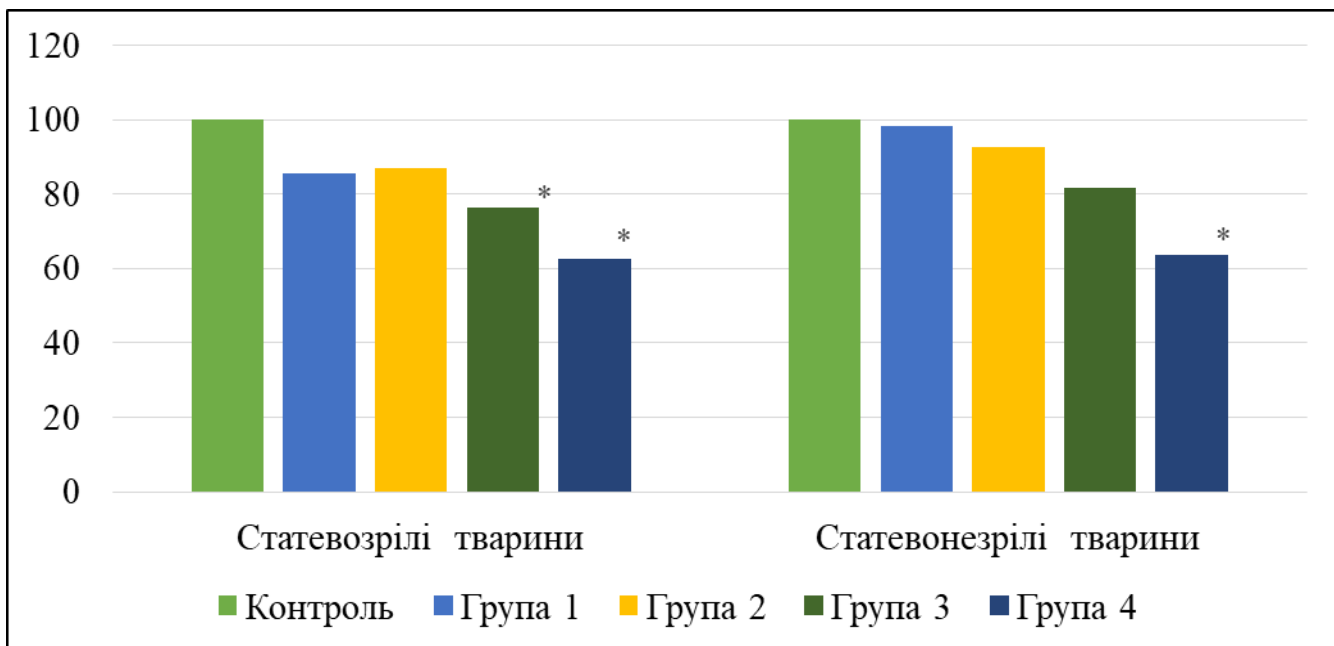


Рисунок 5.5 – Рівень сечовини в сироватці крові тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$).

Креатинін є ще одним показником, який ми визначали (рис. 5.6). Під час оцінки рівня креатиніну у крові статевозрілих щурів спостерігали

незначну динаміку зростання його вмісту у всіх досліджуваних групах, але достовірними ці зміни були лише у 4-й групі, тварини якої споживали воду з концентрацією нітратів 500 мг/л і становили 8,0 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. У статевонезрілих тварин виявлено вираженіший ріст креатиніну у крові. Достовірні зміни були у щурів 3-ї та 4-ї груп, у яких відзначали зростання показника на 11,8 % ($p < 0,05$) та на 17,4 % ($p < 0,05$) відповідно.

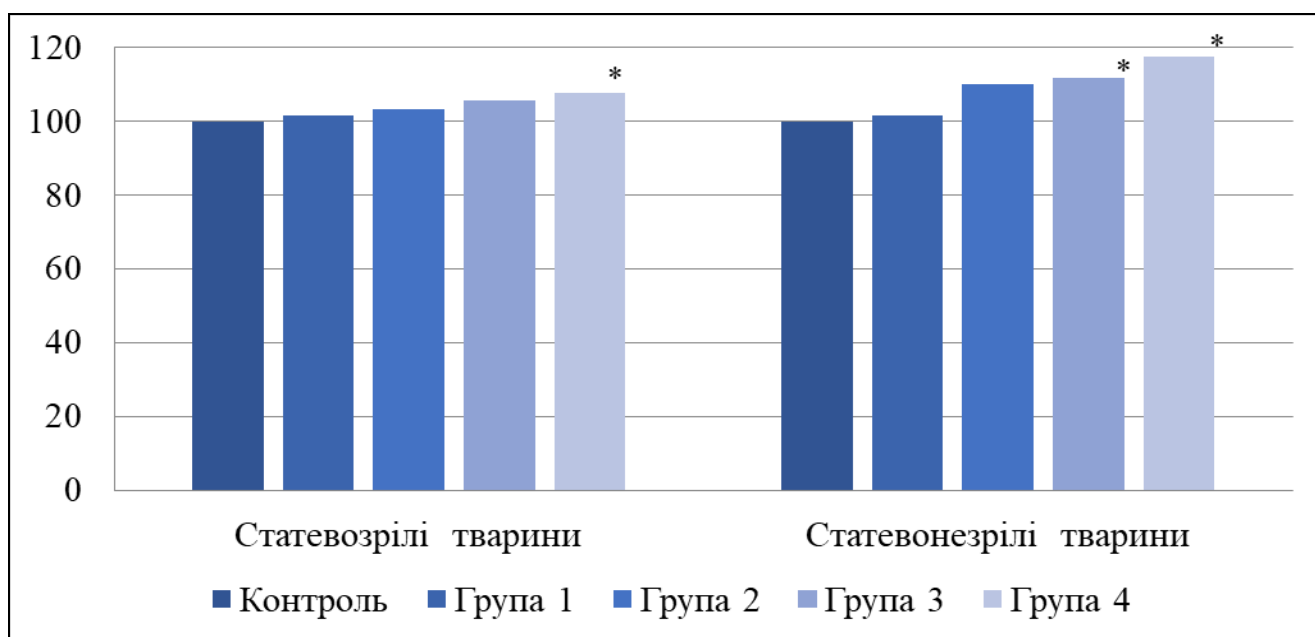


Рисунок 5.6 – Рівень креатиніну в сироватці крові тварин під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$).

Отже, в результаті 30-денного вживання питної води з нормативним і понаднормативним вмістом нітратів виявлено зростання рівня загального білка, креатиніну та зменшення кількості сечовини, найбільше виражені у тварин 4-ї групи ($p < 0,05$). За умови тривалого споживання такої питної води можна очікувати, що встановлені зміни можуть призвести до розвитку патологічних процесів і виникнення захворювань в організмі тварин та людей.

На основі наведених у розділі 5 результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. Вживання водогінної води контрольною групою не чинило ніякого негативного впливу на організм щурів і у них спостерігали найбільший приріст маси тіла, тоді як у дослідних групах питна вода з нітратами негативно впливала на тварин, що підтверджувалося менш вираженим приростом маси тіла. При цьому несприятливий вплив збільшувався зі зростанням концентрації нітратів. Було встановлено різнонаправлений несприятливий вплив питної води з понаднормативним вмістом нітратів на організм щурів, особливо в концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л, про що свідчить зростання відносної маси печінки в 1,2 раза у статевозрілих щурів та зменшення – у 1,3 у статевонезрілих порівняно з контрольною групою.

2. Нітрати у концентрації 250 та 500 мг/л за умов надходження їх із питною водою викликають гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію у двох вікових категоріях. У віковому аспекті інтенсивність зростання переважала у статевозрілих тварин. Рівень загального холестерину у 3-й та 4-й групах статевозрілих тварин зріс на 15,2 % ($p < 0,05$) та на 26,6 % ($p < 0,05$) відповідно. У статевонезрілих тварин вміст показника збільшився у 3-й групі на 6,2 % ($p < 0,05$) та у 4-й – на 15,1 % ($p < 0,05$) відносно контрольної групи.

3. Найбільше кількість тригліцеридів зросла у щурів 4-ї групи – на 17,8 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. У тварин 3-ї групи зростання показника становило 13,5 % ($p < 0,05$). Стосовно статевонезрілих тварин, збільшення показника було менш вираженим: у 3-й групі він зріс на 9,3 % ($p < 0,05$), у 4-й – на 15,1 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

4. Встановлено вікові особливості впливу нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л за умов їх надходження з питною водою на рівень глюкози в організмі щурів, що проявляється зростанням показника у статевозрілих

тварин на 25,7 % ($p < 0,05$) та 40,7 % ($p < 0,05$) відповідно та зниження цього показника на 15,5 % ($p < 0,05$) та на 22 % ($p < 0,05$) у статевонезрілих тварин.

5. Виявлено зростання рівня загального білка, креатиніну та зменшення кількості сечовини, найбільше виражені у тварин 4-ї групи ($p < 0,05$). Вміст загального білка збільшився в сироватці крові у 4-й групі статевозрілих тварин на 40 % ($p < 0,05$), у статевонезрілих тварин цієї групи зростання становило 22,4 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною. Вміст сечовини в крові статевозрілих тварин у 3-й та 4-й групах був достовірно нижчим за контрольні величини – на 23,5 % ($p < 0,05$) та 37,3 % ($p < 0,05$) відповідно. У статевонезрілих тварин лише під час вживання питної води з нітратами в дозі 500 мг/л відзначали достовірне зниження рівня сечовини на 36,4 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Результати розділу висвітлені у наукових працях автора [225–227].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ НІТРАТІВ ЗА УМОВ НАДХОДЖЕННЯ ЇХ ІЗ ПИТНОЮ ВОДОЮ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ ТА СИСТЕМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

6.1 Зміни маркерів цитолізу у крові білих щурів різних вікових категорій під впливом нітратів за умов надходження їх із питною водою

Велике значення у виявленні впливу ксенобіотиків на живий організм під час надходження з питною водою має визначення активності ферментів, які відіграють ключову роль в обміні основних метаболітів клітини, а саме АСТ і АЛТ. Їх активність зростає навіть через незначне ушкодження клітин і свідчить про наявність цитолізу.

Достовірно зростання активності ферменту АЛТ у статевозрілих тварин спостерігали під час споживання питної води з вмістом нітратів на рівні 250 та 500 мг/л (3-я і 4-а дослідні групи). У тварин цих груп активність ферменту достовірно збільшилася відповідно на 8,2 % ($p < 0,05$) та на 13,2 % ($p < 0,05$). У сироватці крові статевонезрілих тварин вплив нітратів за умов надходження їх із питною водою супроводжувався вираженішим збільшенням активності ферменту. Так, у щурів 3-ї групи, які споживали питну воду з вмістом нітратів на рівні 250 мг/л вона достовірно зросла на 17,5% ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а в 4-й групі, які вживали воду з концентрацією нітратів у дозі 500 мг/л – на 27,3 % ($p < 0,05$). Порівняно з активністю АЛТ в сироватці крові як у статевозрілих, так і статевонезрілих щурів 2-ї групи, які споживали воду з вмістом нітратів на рівні 150 мг/л, з контрольною групою, достовірних відмінностей не було встановлено (рис. 6.1).

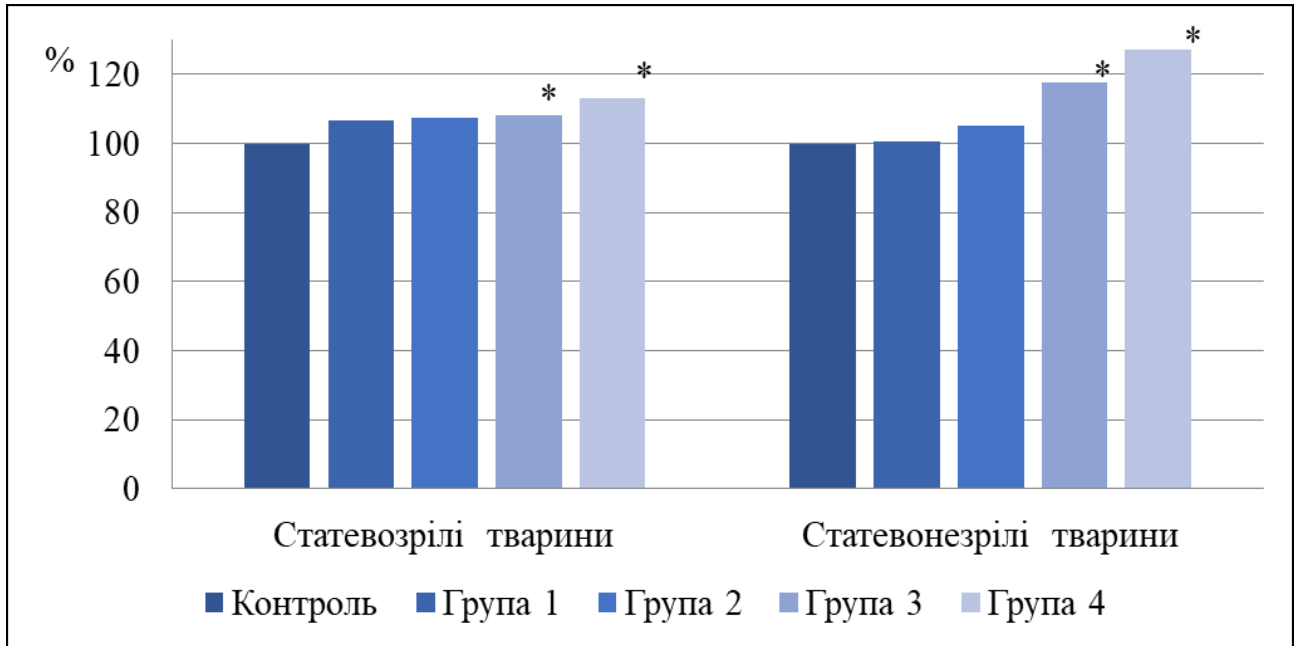


Рисунок 6.1 – Зіставлення вмісту аланінамінотрансферази в сироватці крові щурів під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$).

У віковому аспекті інтенсивність змін активності АЛТ у сироватці крові в статевонезрілих тварин перевищувала показники статевозрілих у 3-й та 4-й групах в 2,1 раза.

Стосовно активності АСТ, її статистично достовірне зростання відзначали у тварин 3-ї і 4-ї груп обох вікових категорій (рис. 6.2). Нітрати у кількості 150 мг/л під час надходження з питною водою (2-а дослідна група) викликали недостовірне збільшення показника в сироватці крові статевозрілих тварин на 12,3 % ($p > 0,05$). Під час вживання питної води з нітратами у концентрації 250 мг/л (3-я група) активність ферменту зросла на 20,1 % ($p < 0,05$), а з кількістю нітратів на рівні 500 мг/л (4-а група) – на 21,8 % ($p < 0,05$). В сироватці крові статевонезрілих щурів активність АСТ збільшилася у 2-й групі на 8,8 % ($p > 0,05$). Достовірне зростання показника спостерігали у 3-й та 4-й групах – на 21,9 % ($p < 0,01$) та на 28,8 % ($p < 0,05$) відповідно. У віковому аспекті інтенсивність змін активності АСТ у сироватці крові в статевонезрілих тварин мало відрізнялися від показників статевозрілих.

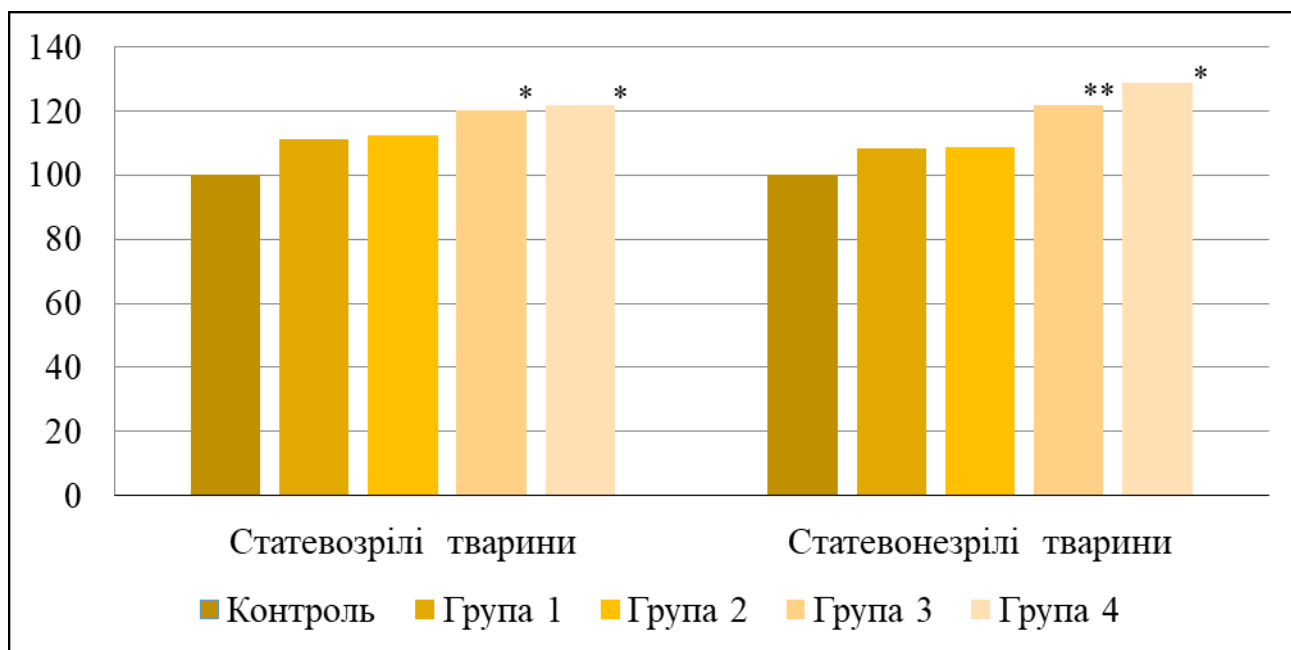


Рисунок 6.2 – Зіставлення вмісту аспартатамінотрансферази в сироватці крові щурів під час вживання питної води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$); ** – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами, ($p < 0,01$).

Отже, нітрати у концентраціях 250 та 500 мг/л під час надходження з питною водою викликають статистично достовірне збільшення АЛТ та АСТ активності в сироватці крові обох вікових категорій порівняно з групою контролю, що свідчить про посилення процесів цитолізу в організмі щурів. Зміни були вираженіші у статевонезрілих тварин та при концентрації 500 мг/л.

6.2 Стан антиоксидантної системи у щурів різного віку при вживанні питної води з різною концентрацією нітратів

Відомо, що під впливом різних несприятливих чинників у живому організмі різко зростають оксидативні процеси, знизити інтенсивність яких може лише система антиоксидантного захисту. Тому було вирішено провести дослідження активності таких антиоксидантних ензимів, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КТ) та церулоплазміну (ЦП).

Результати наших досліджень показали, що вживання питної води з різною концентрацією нітратів супроводжувалося статистично достовірним підвищенням активності СОД в усіх досліджуваних групах обох вікових категорій. При концентрації нітратів на рівні 150 мг/л збільшення активності показника у статевозрілих щурів становив 43,7 % ($p < 0,05$). У тварин 3-ї групи різниця з контролем становила 56,2 % ($p < 0,05$), у 4-й – 62,5 % ($p < 0,05$). В сироватці крові статевонезрілих тварин вплив нітратів за умов надходження їх із питною водою супроводжувався вираженішим збільшенням активності ферменту. Так, у 2-й групі активність СОД зросла на 61,1 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 94,4 % ($p < 0,05$) та у 4-й – на 116,6 % ($p < 0,05$) (рис. 6.3).

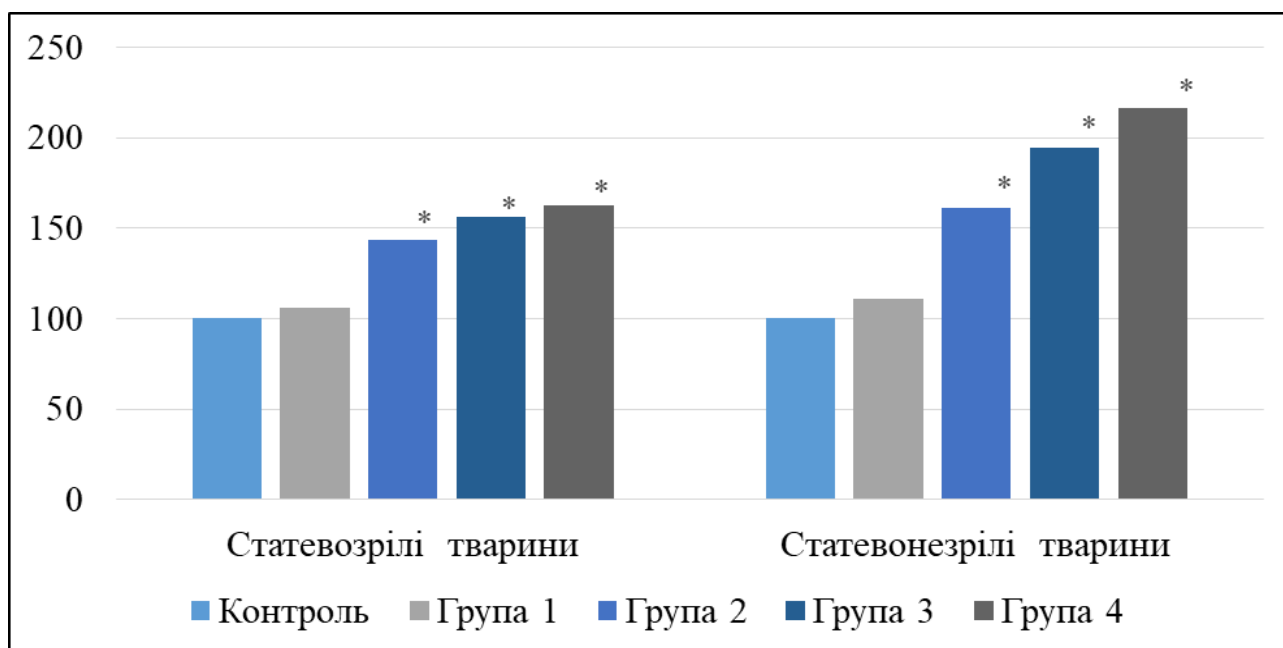


Рисунок 6.3 – Зіставлення активності супероксиддисмутази в сироватці крові щурів під час вживання води з різною концентрацією нітратів, (%)

Примітка. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$).

У віковому аспекті активність СОД у сироватці крові в 2-й групі в 1,3 раза, в 3-й – в 1,7 раза та в 4-й – в 1,9 раза перевищувала показники статевозрілих тварин.

СОД завжди функціонує разом із КТ, яка перетворює перекис водню на воду та молекулярний кисень. Під час надходження нітратів у різних концентраціях з питною водою у сироватці крові статевозрілих тварин виявлено статистично достовірне зростання активності КТ порівняно з контролем у 3-й та 4-й піддослідних групах на 30,5 % ($p < 0,05$) та 97,2 % ($p < 0,05$) відповідно. У статевонезрілих тварин статистично достовірне зростання каталазної активності визначалося лише у тварин 4-ї групи на 28,8 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 6.4).

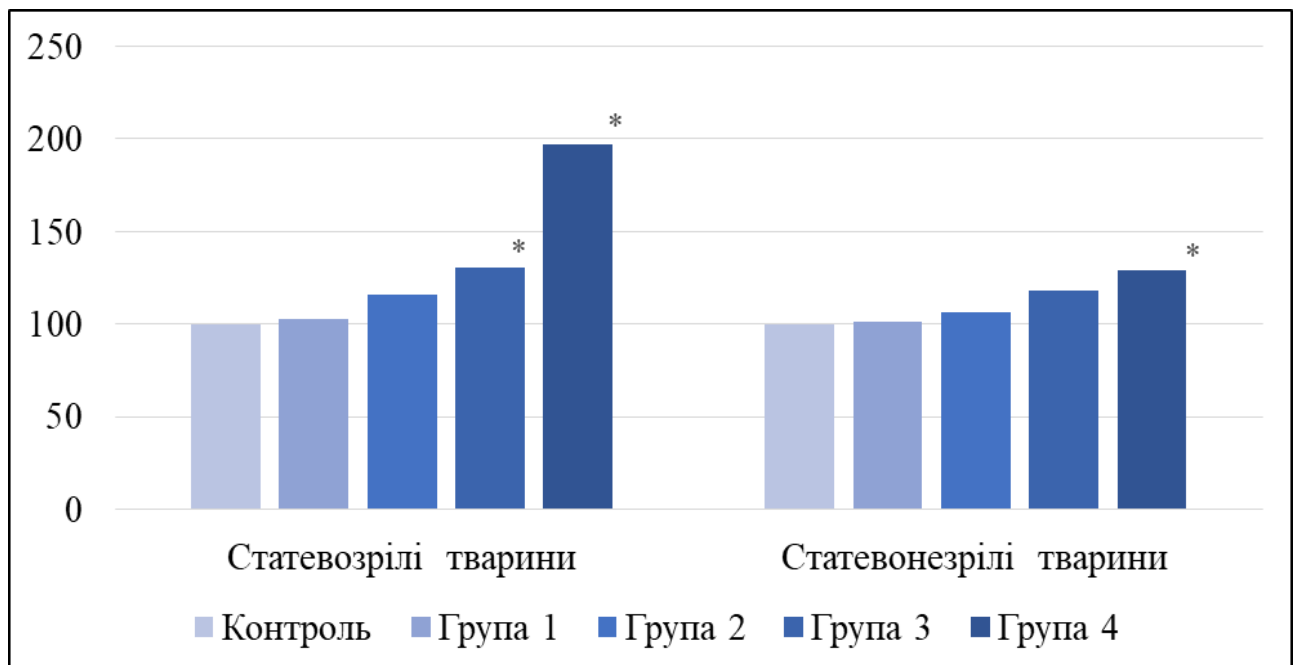


Рисунок 6.4 – Зіставлення активності каталази в сироватці крові тварин під час вживання води з різною концентрацією нітратів, (%)

Примітка. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$).

У віковому аспекті інтенсивність змін активності КТ у сироватці крові статевозрілих щурів перевищувала в 3-й групі в 1,7 та в 4-й – в 3,4 раза показники статевонезрілих.

Неферментативну частину АОС оцінювали за наявністю у сироватці крові ЦП, який має високу стійкість до токсичної дії активних форм кисню,

що дає змогу йому зберігати біологічну активність в умовах інтенсивної генерації останніх. Встановлено підвищення рівня ЦП в обох вікових категоріях. У статевозрілих тварин статистично достовірні зміни спостерігалися лише у тварин, які вживали питну воду з нітратами у кількості 500 мг/л (в 4-й групі). Рівень ЦП у цих щурів порівняно з контролем зріс на 53,3 % ($p < 0,05$). Під час дослідження сироватки крові статевонезрілих тварин було встановлено, що кількість ЦП статистично достовірно зросла у щурів, які вживали воду з нітратами у концентрації 250 та 500 мг/л (в 3-й та 4-й групах) – на 39,0 % ($p < 0,05$) та 61,0 % ($p < 0,05$) відповідно (рис. 6. 5).

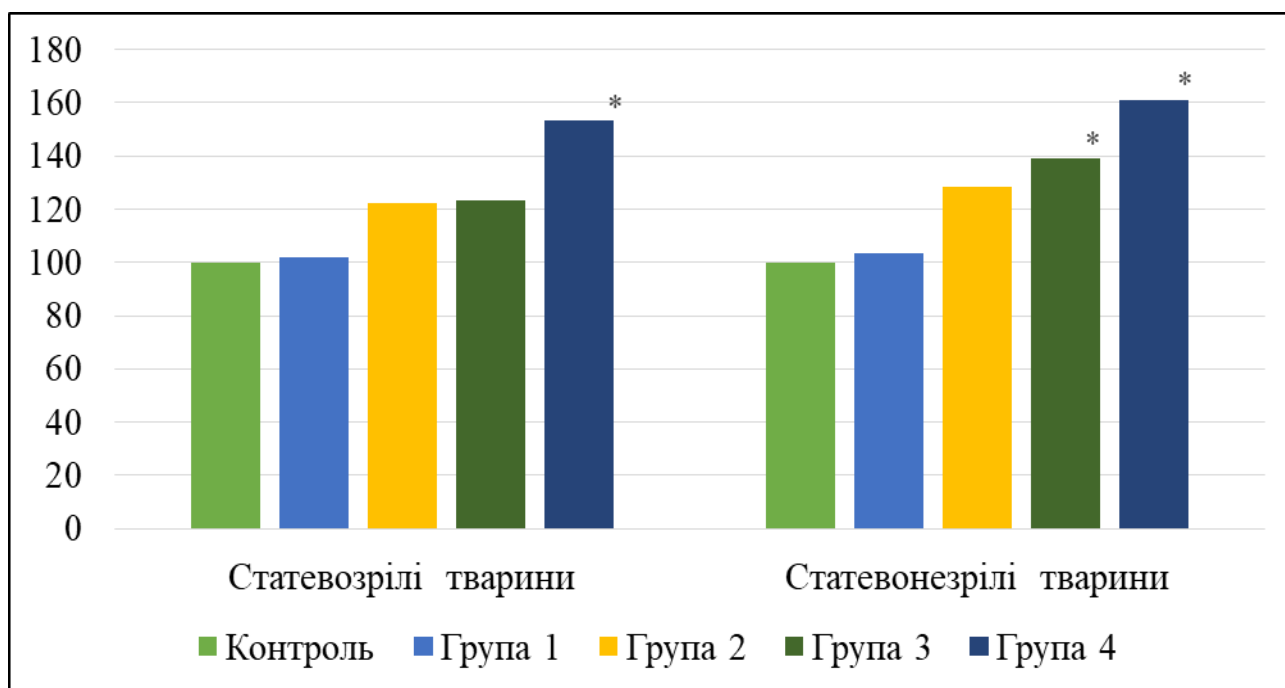


Рисунок 6.5 – Зіставлення вмісту церулоплазміну в сироватці крові тварин під час вживання води з різними концентраціями нітратів, (%)

Примітка. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$)

У віковому аспекті інтенсивність змін ЦП у сироватці крові статевонезрілих щурів перевищувала показники статевозрілих в 3-й групі в 1,6 та в 4-й – в 1,2 раза.

Отже, наявність нітратів у питній воді у понаднормативних концентраціях негативно впливає на організм піддослідних тварин, викликаючи активацію антиоксидантної системи. Виявлено підвищену активність СОД, КТ та ЦП у сироватці крові на тлі вживання питної води з концентрацією нітратів від 150 до 500 мг/л упродовж 30 днів у піддослідних групах обох вікових категорій. Найвираженіші зміни показників викликає вживання питної води з нітратами у концентрації 500 мг/л. Зміни були вираженіші у статевонезрілих тварин.

На основі наведених у розділі 6 результатів можна зробити такі проміжні висновки:

1. Нітрати за умов їх надходження з питною водою у концентраціях 250 та 500 мг/дм³ викликають посилення процесів цитолізу, що проявляється статистично достовірним збільшенням активності аланінамінотрансферази на 8,2 % ($p < 0,05$) та 13,2 % ($p < 0,05$) відповідно та аспартатамінотрансферази в сироватці крові статевозрілих щурів на 20,1 % ($p < 0,05$) та 21,8 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з групою контролю. У статевонезрілих щурів інтенсивність проявів перевищувала показники статевозрілих щурів і відзначали зростання порівняно з групою контролю аланінамінотрансферази на 17,5% ($p < 0,05$) та 27,3 % ($p < 0,05$) відповідно та аспартатамінотрансферази на 21,9 % ($p < 0,01$) та 28,8 % ($p < 0,05$) відповідно. У віковому аспекті інтенсивність змін активності аланінамінотрансферази у сироватці крові в статевонезрілих тварин перевищувала показники статевозрілих у 3-й та 4-й групах в 2,1 раз, а інтенсивність змін аспартатамінотрансферази в обох вікових категоріях мало відрізнялися між собою.

2. За умов надходження нітратів із питною водою в сироватці крові щурів обох вікових категорій суттєво зростали показники антиоксидантної системи, активність яких була вираженіша при концентрації нітратів 500 мг/л та викликала статистично достовірне зростання супероксиддисмутази на

62,5 % ($p < 0,05$), каталази на 97,2 % ($p < 0,05$) та церулоплазміну на 53,3 % ($p < 0,05$) у статевозрілих щурів. У статевонезрілих щурів інтенсивність зростання була вищою і становила для супероксиддисмутази 116,6 % ($p < 0,05$), для каталази 28,8 % ($p < 0,05$) та для церулоплазміну 61,0 % ($p < 0,05$). У віковому аспекті інтенсивність змін активності СОД та вмісту ЦП була вираженіша у статевонезрілих тварин і зросла в 1,9 та 1,2 раза відповідно. Лише зміни активності каталази були вираженішими у статевозрілих щурів у 3,4 раза.

Результати розділу висвітлені у наукових працях автора [228–231].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Однією із основних проблем сьогодення, що стоїть перед людством поряд із глобальним потеплінням, нестачею продовольства, перенаселенням, військовими конфліктами, є проблема якісної питної води в достатній кількості. За даними ООН, Україна посідає 95-те місце серед 112 країн світу за рейтингом якості питних джерел. Щодо запасів місцевих водних ресурсів, які становлять 1 тис. м³ на 1 особу, Україну вважають однією з найменш забезпечених країн в Європі [6]. Забезпечення населення якісною питною водою в умовах, коли природні джерела зазнають великого впливу антропогенного характеру, з кожним роком стає дедалі важче. Проблему впливу води з різним хімічним складом на організм водоспоживачів неодноразово розглядали у своїх працях вітчизняні вчені, зокрема Сердюк А. М. [232], Прокопов В. О. [233, 1, 40, 47], Омельянець М. І. [234], Кондратюк В.А. [235,148], Щербань М. Г. [236], Лотоцька О. В. [8, 92, 98], Яцик А. В. [237], Мокієнко А.В. [238, 7, 45, 46] та інші.

Кожного року в Україні збільшується рівень антропогенного забруднення води як поверхневих, так і підземних джерел, що використовують для водопостачання населення. Це не може не вплинути на якість питної водогінної води [238, 239, 240]. Адже формування хімічного складу води відбувається не тільки за рахунок геологічних структур, які розташовані в земній корі, але і за рахунок розчинних сполук, які потрапляють у водні об'єкти з дощовими і талими водами під час внесення їх на поверхню ґрунту, наприклад, за рахунок органічних та неорганічних мінеральних добрив, отрутохімікатів, внаслідок викидів промислових підприємств, транспортних засобів тощо. Не виняток, що відставання України від розвинутих країн світу за середньою тривалістю життя певною мірою пов'язано із якістю питної води, яка беззаперечно впливає на здоров'я

населення. З численних публікацій добре відомо, що вживання упродовж тривалого часу некондиційної за хімічними складом питної води може викликати у населення зростання різноманітних неінфекційних захворювань [8, 39, 241, 242].

Згідно з літературними джерелами, впродовж останніх років зберігається тенденція до погіршення якості питних вод в Україні та усіх країнах світу внаслідок надходження до підземних горизонтів нітратів. Вони є постійним компонентом природних вод. Проте сьогодні в Україні немає області, де у криницях не визначали б їх у понаднормативних кількостях [102]. Джерелом нітратів для людини також можуть бути продукти харчування. Є дані, що з рослинною їжею в організм людини надходить 70 % всіх нітратів, 10 % надходження нітратів пов'язано зі споживанням тваринної їжі, 20 % – зі споживанням води [243, 244].

Варто зазначити, що більшість здорових людей не матиме проблем із невеликими дозами нітратів, адже в допустимих нормах вони абсолютно не страшні. Допустима добова доза нітратів для дорослої людини встановлена на рівні 5 мг/кг/добу, а для дітей раннього віку 2,5 мг/кг/добу [154]. Проте, якщо їх споживати з їжею або водою надто багато, вони починають концентруватися в організмі у великій кількості та несуть шкоду здоров'ю людини. На жаль, останніми роками з'являється дедалі більше інформації про глобальне поширення нітратів як у воді та ґрунті, так і в харчових продуктах [8, 85].

Нітрати є факторами малої інтенсивності, які чинять неспецифічний вплив на організм людини, і тому не мають вираженого етіологічного значення для розвитку неінфекційних захворювань. Водночас нітрати характеризуються досить широким спектром токсичної дії. Вона полягає в тому, що в травному тракті вони частково відновлюються до нітритів (токсичніших), а останні, під час надходження в кров, як сильні окислювачі здатні переводити двовалентне залізо гема в тривалентне [245]. Це викликає

утворення метгемоглобіну [246, 247], нездатного переносити кисень і пригнічення активності ферментних систем, що беруть участь у процесах тканинного дихання, що веде до розвитку гемічної гіпоксії [248, 249, 250]. З нітритів у присутності амінів можуть утворюватися N-нітрозаміни, які виявляють канцерогенну активність. В результаті проведених досліджень було встановлено зростаючу кількість доказів, які свідчать про підвищений ризик колоректального раку при рівнях нітратів у питній воді, навіть нижчих за поточні стандарти питної води [27].

Вживання нітратів із питною водою впливає на роботу нервової та серцево-судинної систем, на розвиток ембріонів [187], а під час систематичного надходження в організм може призводити до порушень ендокринної та центральної нервової систем, системи кровообігу ссавців, шкідливо впливати на водні організми [17]. Є думка, що хронічний вплив субтоксичних доз нітратів може призводити до суттєвих зрушень у різних системах організму споживачів, які забезпечують його адаптивні здатності, а відтак зменшувати стійкість людини до інших несприятливих чинників навколишнього середовища [166]. Водночас в опрацьованій нами літературі дуже мало даних про вплив нітратів на кістковий мозок, на ліпідний, вуглеводний і білковий обміни в організмі ссавців.

Поширеність і актуальність проблеми забруднення підземних вод нітратами, що часто присутні у кількостях, що в декілька разів перевищують ГДК та реальна загроза впливу на організм споживачів їх щоденного використання для водозабезпечення великої кількості сільського населення та жителів приватного сектору, серед яких є багато дітей, надають цьому дослідженню особливої актуальності. Його метою було з'ясувати вплив нітратів на особливості метаболічних процесів в організмі щурів різного віку за умов надходження їх із питною водою.

Нітрати або солі азотної кислоти є надзвичайно поширеними в доквіллі хімічними сполуками, які під час внесення у ґрунт у вигляді органічних чи

неорганічних добрив в надлишкових кількостях не засвоюються рослинами і надходять із дощовими чи поливними водами до підземних джерел в надмірній кількості [251]. Навіть у великих дозах вони не змінюють органолептичні властивості води. Для визначення їх вмісту необхідно провести хімічне дослідження в спеціалізованих лабораторіях.

Щоб встановити, чи є проблема нітратного забруднення актуальною для Тернопільщини, був проведений ретроспективний аналіз лабораторних даних 5261 взірців води, відібраних із криниць і колодязів працівниками ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», які використовує населення, в тому числі діти та вагітні жінки, в усіх районах Тернопільської області. Було встановлено, що 60–68 % взірців із понаднормативним вмістом нітратів впродовж усіх років спостереження визначали у Борщівському і Заліщицькому районах.

Подібний моніторинг рівня нітратів у децентралізованих джерелах питного водопостачання постійно проводили впродовж декількох десятиліття як в Тернопільській, так і в інших областях України, і навіть в інших країнах світу [147, 252 - 259]. Всі ці дослідження встановили, що впродовж багатьох років зберігається тенденція до погіршення якості підземних вод в Україні та інших країнах світу внаслідок надходження до підземних горизонтів різних забруднювачів, серед яких одним із найпоширенішими є нітрати.

Щоб визначити потенційний ризик впливу нітратного забруднення води на здоров'я населення, яке вживає цю воду для пиття, можна використати модель оцінки ризику для здоров'я людини, яка була запропонована Агентством з охорони навколишнього середовища США [202]. Її успішно використали багато дослідників [8, 14, 260, 261, 262] і встановили, що при понаднормативній кількості нітратів у питній воді завжди існує ризик для здоров'я населення внаслідок споживання питної води, забрудненої нітратами. Ступінь або величина ризику виникнення неканцерогенних ефектів для людини внаслідок постійного споживання

питної води з підвищеним вмістом нітратів класифікують так: до 0,1 – дуже низький ризик; 0,1–1 – низький ризик; 1–5 – середній ризик; 5–10 – високий ризик і понад 10 – критичний ризик.

Величина ADD або добового надходження нітратів із питною водою за 2019–2021 рр. в організм жителів різних вікових категорій у Борщівському і Заліщицькому районах Тернопільської області при різних концентраціях нітратів у питній воді для дітей знаходиться у межах 2,5–7,7 мг/кг на добу, для підлітків – 1,6–4,8, для жінок – 1,9–5,1 та для чоловіків – 1,8–4,9. Можливість розвитку шкідливих ефектів у всіх вікових категорій в описаних вище районах під час вживання води з підвищеним вмістом нітратів на середньому рівні, про що свідчать показники HQ, який коливається у межах від 1,0 до 4,8. Найбільший ризик існує для дітей. Вищий ризик розвитку несприятливих ефектів можливий у двох районах Тернопільської області – Борщівському і Заліщицькому, оскільки показники нітратів у питній воді були стабільно високими впродовж років.

Під дією шкідливих чинників довкілля на людину можуть виникнути захворювання, які поділяють на екологічно залежні (це хвороби неспецифічного характеру, що виникають на тлі зміненого середовища наприклад, зростання загальної захворюваності, серцево-судинної, онкологічної, ендокринної, дитячої захворюваності, патології вагітності тощо) та екологічнозумовлені (це хвороби специфічного характеру, коли екологічні негаразди є етіологічним чинником захворювання, наприклад, ендемічні захворювання, природно-вогнищеві інфекції, захворювання зумовлені дією хімічних речовин, радіації, біологічних алергенів) [37].

Хоча нітрати вважають малотоксичною речовиною, є дані, що під час тривалого вживання забрудненої нітратами води може розвинути хронічна нітратна інтоксикація. В результаті в організмі людини зростає концентрація метгемоглобіну крові, що спричиняє кисневе голодування органів і тканин та викликає порушення зі сторони нервової і серцево-судинної систем,

дистрофічні зміни в серцевому м'язі. Також можливий розвиток хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як гастрити, гастродуоденіти, виразкова хвороба, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, захворювання і порушення функції нирок [155, 263–266].

Окремі автори [267] дотримуються думки, що під час вивчення впливу водного фактора на стан здоров'я населення найадекватнішими є епідеміологічні дослідження як мінімум за трирічний період, із використанням інформативних показників захворюваності найчутливіших до дії цього фактора органів і систем. Для нітратів це є хвороби органів травлення, ендокринної, серцево-судинної, сечовидільної, кістково-м'язової систем. Інтегральним відображенням впливу факторів навколишнього середовища на здоров'я населення є показник первинної захворюваності, оскільки в основі цієї залежності лежить неспецифічна дія на організм факторів малої інтенсивності [268, 269].

Щоб встановити, чи може понаднормативний вміст нітратів у питній воді сприяти виникненню захворювань окремих органів і систем, було проведено епідеміологічне спостереження, до якого взято всі випадки вперше зареєстрованих хвороб крові і кровотворних органів та хвороб органів травлення в районах Тернопільської області з підвищеним вмістом нітратів у питній воді у 2016–2018 рр. В результаті проведених досліджень простежують залежність між концентрацією нітратів у децентралізованих джерелах питного водопостачання, які споживає населення і кількістю вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок, високий у Борщівському районі ($r=0,88$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації 77,44 %) та помірний у Підволочиському ($r=0,41$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації становить 16,81 %). Хвороби органів травлення менше залежали від концентрації нітратів у питній воді. Наші результати співзвучні з підсумками дослідження, проведеному в Львівській області, яке свідчить про встановлені позитивні

кореляційні зв'язки різної сили між вмістом нітратів у питній воді та розвитком ішемічної хвороби серця (помірний, $r=0,49$, $p<0,05$), стенокардії (середній, $r=0,77$, $p<0,05$), гіпертонічної хвороби (сильний, $r=0,99$, $p<0,05$) [270].

Забруднення навколишнього середовища нітратами та їхній негативний вплив на організм людини і тварин роблять проблему вивчення впливу нітратів на окремі органи та системи ссавців, а саме на їх гемопоез, біохімічні та метаболічні процеси, функціональний стан печінки, особливо актуальною. Адже це має не лише теоретичне, але і практичне значення. Щоб дізнатися як нітрати під час надходження з питною водою впливають на організм споживачів, було проведено експериментальне дослідження, у якому 4 групи щурів двох вікових категорій – статевонезрілі та статевозрілі – впродовж 30 днів вживали воду з нітратами у кількостях: 1-а група – 1 ГДК або 50 мг/л, 2-а група – 3 ГДК або 150 мг/л, 3-я група – 5 ГДК або 250 мг/л та 4-а група – 10 ГДК або 500 мг/л. Отримані результати порівнювали з контрольною групою, яка вживала питну воду з міського водогону, яка за показниками хімічного і бактеріологічного складу повністю відповідає вимогам ДСанПін 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною».

Загальновідомо, що азотмісткі сполуки, а саме нітрати та нітрити як сильні окислювачі здатні переводити двовалентне залізо гема в тривалентне, утворюючи метгемоглобін, що веде до гіпоксії всіх тканин [250, 271]. Відомо, що чутливішим до дії нітратів є діти молодшого віку [9, 272]. Тому основним маркером ступеня вираженості інтоксикації нітратами є підвищення в крові рівня метгемоглобіну, що викликає гемічну гіпоксію [245].

Результати наших досліджень були співзвучні з цими даними і показали, що нітрати під час надходження з питною водою у різних концентраціях викликають достовірне зростання рівня метгемоглобіну

пропорційно до їх кількості. У віковому аспекті інтенсивність зростання переважала у статевонезрілих тварин. У статевозрілих щурів найбільшу кількість метгемоглобіну визначали в крові тварин 4-ї дослідної групи, де показник збільшився на 80 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. У статевонезрілих тварин цей показник зростав інтенсивніше і навіть у 1-й групі, де концентрація нітратів була на рівні 50 мг/л, збільшився на 24 % ($p < 0,05$), порівнюючи з контролем. У 2-й групі кількість метгемоглобіну збільшилася на 72 % ($p < 0,05$), у 3-й – на 92 % ($p < 0,05$) і в 4-й – на 112 % ($p < 0,05$), що в 1,4 раза більше, ніж в аналогічній групі статевозрілих щурів.

Кров є однією з найважливіших систем організму, яка дуже чутлива до будь-яких впливів на нього. Вона найшвидше і сильніше реагує на всі зміни, які відбуваються з різними органами і тканинам. Тому гематологічні дослідження можуть передбачати появу перших початкових клінічних симптомів патологічного процесу. З огляду на те, що периферична кров є тією системою, на якій позначаються наслідки впливу тих чи токсичних чи інфекційних факторів довкілля, фармакологічних препаратів, актуальним є вивчення структурних особливостей і функції компонентів периферичної крові за дії на них досліджуваних чинників [273]. Унікальними у цьому плані є еритроцити та їхній основний білок – гемоглобін. В результаті вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л (3-я та 4-а групи) виявлено статистично достовірне зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів та зростання лейкоцитів у сироватці крові тварин обох вікових категорій. У віковому аспекті інтенсивність змін переважала у статевонезрілих тварин. Встановлено, що у них під впливом нітратів питної води інтенсивність змін гемоглобіну у крові була вираженішою і становила у 3-й групі 7,2 % ($p < 0,05$), а у 4-й – 15 % ($p < 0,05$).

Подібні результати отримано й іншими дослідниками. Так, щоденне внутрішньошлункове введення щурам упродовж трьох тижнів нітрату натрію в дозі 50,0 мг/кг маси тіла підвищувало рівні метгемоглобіну (через один

тиждень) та знижувало вміст гемоглобіну в крові (із другого тижня) [245]. Подібні зміни відзначали і під час введення щурам нітриту натрію в дозі 45 мг/кг. У тварин розвивалася метгемоглобінемія, на тлі якої як у статевозрілих, так і статевонезрілих щурів відзначали зниження вмісту загального гемоглобіну [274].

Проведений нами кореляційний аналіз встановив наявність статистично значущого зворотного кореляційного зв'язку високої сили між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у статевозрілих тварин 3-ї ($r=-0,88$; $p<0,05$) та 4-ї групи ($r=-0,88$; $p<0,05$). Кореляційний аналіз між рівнем гемоглобіну та метгемоглобіну у групі статевонезрілих тварин встановив достовірні зв'язки у 2-й ($r=-0,89$; $p<0,05$), 3-й ($r=-0,83$; $p<0,05$) та 4-й групі ($r=-0,84$; $p<0,05$) статевонезрілих тварин.

Вплив токсикантів на систему крові характеризується як загальними, так і специфічними проявами [275]. Основними механізмами гематотоксичної дії є порушення еритропоезу, пригнічення процесу синтезу гему і глобіну, а також мембрано- та цитотоксична дія, що призводить до зниження тривалості життя клітин та їх морфофункціональних змін. Класичним проявом негативного впливу ксенобіотиків на організм є розвиток анемії внаслідок зменшення еритроцитів.

Встановлено, що у статевозрілих тварин, які споживали воду з нітратами в дозі 250 мг/л та 500 мг/л, спостерігалось достовірне зниження кількості еритроцитів у периферичній крові порівняно з контрольною групою. У статевонезрілих щурів достовірне зменшення кількості еритроцитів відзначали під час вживання води з ще меншим вмістом нітратів – на рівні 150 мг/л. Зниження кількості еритроцитів може бути результатом окисного пошкодження їх вільними радикалами, які після потрапляння у кров за досить короткий проміжок часу проникають крізь еритроцитарні мембрани та можуть викликати лізис і зменшення еритроцитів у крові [276, 277, 278].

У статевозрілих тварин відзначали недостовірне зменшення середнього вмісту і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті та збільшення ширини розподілення еритроцитів у всіх групах, порівнюючи з контролем. Лише під час вживання води з вмістом нітратів 500,0 мг/л у статевонезрілих тварин середній об'єм еритроцита достовірно зменшився на 7,6 % ($p < 0,05$), середній вміст гемоглобіну в еритроциті на 10,2 % ($p < 0,05$), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті на 2,9 % ($p < 0,05$) та недостовірно зросла ширина розподілення еритроцитів на 6,5 % порівняно з групою контролю. Також у тварин цієї вікової категорії під час вживання води з концентрацією нітратів 250,0 мг/л спостерігали зростання середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті на 5,1 та 6,1 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою.

Встановлено зменшення рівня гематокриту у статевозрілих тварин. Достовірні зміни порівняно з контролем були лише під час вживання води з концентрацією нітратів 250,0 та 500,0 мг/л. У статевонезрілих тварин цей показник достовірно зменшився не лише у цих групах, а навіть при ще меншій концентрації, яка становила 150,0 мг/л. Це свідчить, що у віковому аспекті кров статевонезрілих щурів є чутливішою до дії нітратів за умов надходження їх із питною водою.

Окремі автори припускають, що зниження кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту може бути проявами мікроцитарної гіпохромної анемії, можливо, як наслідок токсичної дії нітритів, які утворилися з нітратів, на кістковий мозок, селезінку та печінку [279]. Наші результати узгоджуються з даними, отриманими Gluhcheva et al. (2012) та Eman Ismail et al. (2020) які дійшли висновку, що щури, які отримували нітрит натрію, показали значне зниження еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, що пов'язано із нездатністю кровотворних тканин виробляти нові клітини [276, 280].

Вживання питної води з вмістом нітратів викликало зростання лейкоцитів і тромбоцитів в сироватці крові тварин обох вікових категорій. У статевозрілих щурів статистично достовірні зростання лейкоцитів визначали при вмісті нітратів у концентрації 250 та 500 мг/л. Вираженіші зміни спостерігали у статевонезрілих тварин. У них показник достовірно збільшився під час вживання питної води з концентрацією нітратів від 150,0 мг/л до 500 мг/л. Отримані результати узгоджуються із повідомленнями Hassan S. M. та ін. [281] та Sharma M. K., Sharma H. [282], які теж повідомляли про достовірне збільшення загальної кількості лейкоцитів під дією нітриту натрію в дозі 30 мг/кг. Дослідження, проведенні Верголяс М. Р свідчать, що зразок води, який містить нітрати у нормативній кількості 50 мг/дм³, негативно впливає на тест-організми та їх клітини, викликаючи зміни лейкоцитарної формули, а саме підвищення кількості лейкоцитів [84].

Причиною виявленого лейкоцитозу у тварин може бути синдромом загальної інтоксикації від дії нітратів питної води і є проявом функціональної реакції на вплив солей азотної кислоти з боку системи кровопостачання, що є характерним для будь-якого ксенобіотика [283].

Вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у статевозрілих щурів викликало зростання тромбоцитів, яке було статистично достовірним лише під час вживання води з вмістом нітратів 500,0 мг/л. У віковому аспекті інтенсивність змін цього показника у статевонезрілих тварин була вираженішою і статистично достовірною збільшилася у тварин, починаючи з нітратів у концентрації 150,0 мг/л. Стосовно тромбоцитарних індексів, таких як середній об'єм тромбоцита та гетерогенність тромбоцитів, то вони в крові піддослідних тварин обох вікових категорій були статистично недостовірними, хоча відзначали тенденцію до зростання. Це свідчить про те, що нітрати також можуть впливати на кількість тромбоцитів, водночас

впливаючи на згортання крові, що узгоджується з даними [284]. Подібні результати було отримано й іншими дослідниками [285].

Тромбоцитоз під час вживання води з нітратами у кількостях 500 мг/л в обох вікових категоріях, імовірно, пов'язаний зі збільшенням у кістковому мозку кількості мегакаріоцитів [286]. При цьому збільшується кількість тромбоцитів, які мають нормальну тривалість життя, але неправильну будову і порушенні функції. Такі тромбоцити є великі, схильні до утворення згустків, вони можуть закупорювати кровоносні судини. Це так званий первинний тромбоцитоз. Але існує ще вторинний або реактивний тромбоцитоз, який може виникнути як відповідь на анемію, при якій активується вироблення еритроцитів у кістковому мозку. Цей процес захоплює і мегакаріоцити, що призводить до збільшення кількості тромбоцитів у крові [287, 288].

Враховуючи всі зміни, які виявили в крові, було вирішено також дослідити кістковий мозок, який, починаючи з внутрішньоутробного періоду, відповідальний за утворення всіх клітинних елементів крові та є одним із основних і найчутливіших органів, який миттєво реагує на зміни якісного та кількісного складу зовнішнього середовища [289, 290]. В процесі життя на кістковий мозок впливають різноманітні екзогенні та ендogenous чинники, які тією чи іншою мірою впливають на процес кровотворення, викликаючи різноманітні порушення [291]. В результаті лабораторних досліджень, проведених авторами [292] встановлено гематотоксичний ефект солей нітратів у дозі 100 мг/л під час довготривалого надходження на кістковий мозок щурів, який проявлявся поступовим пригніченням гемопоезу та диспластичними змінами у попередниках клітинних елементів крові. Виявлені зміни були більше притаманні еритроцитарному паростку кровотворення, хоча певні відхилення від норми відмічали і у процесі грануло- та тромбоцитопоезу. Окрім вираженого еритротоксичного (утворення метгемоглобіну в еритроцитах) ефекту, нітрати викликають

виразні зміни на стадії їх утворення. Автори вважають, що це може відбуватися за рахунок триступеневого їх впливу на процес поділу та дозрівання представників еритроциту, який реалізується за рахунок безпосереднього впливу нітратів на функціонування клітин, утворення нітритів із притаманними їм цитотоксичними ефектами та синтез нітрозамінів. Останні, окрім прямого токсичного впливу на клітини, мають і віддалені наслідки, які проявляються в їх участі у дестабілізації геному з наступним розвитком злоякісного процесу.

Проведене нами дослідження демонструє результати впливу нітрату натрію у змодельованих концентраціях на організм щурів під час надходження з питною водою на показники мієлограми у піддослідних тварин. Під час оцінки мазків кісткового мозку в усіх експериментальних групах виявлено зростання бластних клітин, лімфоцитів, пролімфоцитів, нормоцитів і зростання індексу дозрівання нейтрофілів. У статевонезрілих тварин усіх дослідних груп виявлено зростання бластів, лімфоцитів, пронормоцитів і нормоцитів, мегакаріоцитів та еозинофілів, витіснення клітин еритроцитарного ростка. Найвираженіші зміни спостерігали у тварин під час вживання води з вмістом нітратів у кількості 250,0 та 500,0 мг/л. Виявлено, що ці концентрації нітратів також викликають зростання пронормоцитів і нормоцитів у кістковому мозку, що вказує на зміни у процесі еритропоезу та призводить до їх активації. Тому зростання пронормоцитів та нормоцитів – клітин-попередників еритроцитів, є компенсаторним.

У наших дослідженнях встановлено, що страждає і лейкопоез. Це проявляється зростанням бластних клітин, який посилюється зі збільшенням концентрації нітратів у воді. Бласти є попередниками зрілих циркулюючих клітин крові, таких як нейтрофіли, моноцити, лімфоцити та еритроцити. Бласти зазвичай виявляють у невеликій кількості в кістковому мозку. Також

спостерігали збільшення гранулоцитарних клітин, зокрема, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів [293, 294].

Отримані результати свідчать про те, що вживання питної води з вмістом нітратів у різних концентраціях проявляється структурно-морфологічною дезорганізацією кровотворення у білих щурів, яка характеризується пригніченням дозрівання всіх паростків кровотворної тканини. Вираженіші зміни спостерігають у якісному та кількісному складі компонентів еритроцитарного паростка. Ці порушення є дозозалежними під час посилення гематотоксичної дії нітратів у дозах 250 і 500 мг/л у групах як статевозрілих, так і статевонезрілих щурів. Останній ефект вираженіший. Це призводить до змін в кістковому мозку, що надалі може стати причиною розвитку патологічних процесів в організмі.

Під час надходження ксенобіотиків в організм тварин судити про стан організму загалом і про стан окремих систем ми можемо за рахунок неспецифічних (інтегральних) та специфічних показників. До специфічних відносять метаболічні процеси та зміни, які виникають під дією тих чи інших речовин і дають змогу встановити ранні прояви патологічних змін. До неспецифічних даних належать маса тіла, морфологічний склад крові, морфологічні зміни в органах, коефіцієнт маси внутрішніх органів. На думку деяких науковців вони є біологічно важливішими [295, 296]. Динаміка зміни маси тіла тварин під час експозиції хімічною речовиною відображає загальний стан організму та загальної (неспецифічної) реакції на інтоксикацію. А органом, який одним із перших реагує на токсичний вплив хімічних речовин, є печінка [275]. Тому під час дослідження впливу питної води з різною концентрацією нітратів, ми оцінювали не лише масу тіла тварин, а також абсолютну і відносну масу (маса органа/маса тіла \times 100 %) печінки.

Спостереження за динамікою маси тіла контрольних тварин засвідчило, що в статевонезрілих щурів, які перебували в періоді росту та статевозрілого дозрівання, відбувається суттєвіший приріст маси тіла, ніж у статевозрілих –

84,6 % проти 19,1 % відповідно. За 30-денної експозиції нітратами темпи приросту маси тіла в обох вікових категоріях найвиразніше відставали від контрольних показників у тварин, які вживали питну воду з вмістом нітратів 250 і 500 мг/л. Загальний приріст маси у статевозрілих щурів був в 2,0 і 3,0 рази менший. У статевонезрілих щурів порівняно з контрольною групою найменший приріст маси тіла був під час концентрації нітратів у питній воді 500 мг/л.

Для вивчення впливу нітратів різної концентрації у питній воді на стан печінки було оцінено відносну масу органа (або масовий коефіцієнт печінки), оскільки це один із неспецифічних показників впливу токсичних речовин на орган. Відомо, що у статевозрілих тварин, з одного боку, з віком відбувається зниження інтенсивності обмінних процесів, а з іншого – значно зменшується кількість функціонально активних гепатоцитів, що описано іншими авторами [297]. Під час надходження нітратів із питною водою у статевозрілих та статевонезрілих щурів спостерігали різнонаправлений характер змін відносної маси печінки. У статевозрілих щурів вона зростала. Найвираженіші зміни були під час концентрації нітратів 250 та 500 мг/л (на 19,7 % ($p < 0,05$) та на 22,4 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою). Це може бути пов'язано із запальною реакцією та повнокров'ям печінки у цих тварин. Подібні зміни спостерігали і при токсичному впливі інших хімічних речовин [298].

У статевонезрілих щурів відносна маса печінки навпаки, зменшувалася в аналогічних групах на 19,7 % ($p < 0,05$) та 24,4 % ($p < 0,05$). Причиною цього може бути анатомічна незрілість, незавершеність процесів диференціювання клітин і тканин у молодих тварин та особливості перебігу процесів обміну речовин, пов'язані з недосконалою нейроендокринною та імунною регуляцією. Тому збільшення кількості нітратів у питній призводило до розвитку дистрофічних процесів і до зменшення відносної маси печінки у статевонезрілих тварин порівняно з статевозрілими [266].

Багато науковців вважає, що токсичний ефект нітратів пов'язаний з тим, що в організмі ссавців вони відновлюються до нітритів, а ті відповідно – до монооксиду нітрогену (NO) та інших активних форм нітрогену (АФН). Цей шлях вважають важливим регулятором низки фізіологічних і метаболічних процесів, енергетичного метаболізму, ліпідного, вуглеводного та білкового обміну [299]. При нітритному токсикозі внаслідок утворення в крові великої кількості метгемоглобіну в тканини недостатньо надходить кисню і розвивається тканинна гемічна гіпоксія. Гемічна гіпоксія може спричиняти функціональні та морфологічні зміни в багатьох органах, зокрема, і в печінці [300]. Це може викликати широкий спектр патологічних змін на різних рівнях її організації, адже, як відомо, печінка є основним органом, де відбувається метаболізм протеїнів, ліпідів і вуглеводів та біотрансформація ендо- та екзотоксинів [301, 302].

Ліпіди вважають одними із найчутливіших біомолекул із точки зору сприйнятливості до активних форм кисню. Оцінюючи показники ліпідного обміну, було встановлено зростання загального холестерину та тригліцеридів у крові усіх досліджуваних груп, але статистично достовірним воно було під час вживання води з вмістом нітратів 250 та 500 мг/л. У віковому аспекті дисліпідемія вираженіше проявилася у статевозрілих щурів. Отримані нами результати співзвучні із даними інших авторів, у дослідженнях яких повідомлялося про порушення ліпідного профілю в сироватці експериментальних тварин через накопичення ксенобіотиків, зокрема нітратів у печінці, що призводило до змін ліпідного метаболізму та, як наслідок, підвищення рівня холестерину в крові [303, 304]. Підвищення рівня холестерину, інтенсивність якого пропорційна до концентрації нітратів у питній воді, може бути спричинено недостатнім розпадом холестерину в результаті гіпоксії або може бути пов'язане з посиленням синтезу холестерину в печінці. Ще однією причиною може бути втрата цілісності

мембрани та блокування жовчних проток печінки, що спричиняє зменшення або припинення його секреції в дванадцятипалу кишку [305].

Причин для збільшення тригліцеридів може бути декілька. Вона може бути наслідком пригнічення активності ліпази в печінці та ліпопротеїнів плазми крові [306]. Також гіпертригліцеридемія характерна для пацієнтів із гіпотиреозом, як відзначають Мельниківська Н. та Кудря М. [307]. Встановлено, що тиреотропний гормон (ТТГ), який безпосередньо продукується гіпофізом, впливає на посилення глюконеогенезу в печінці та зменшення фосфорилування 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (HMG-CoA) редуктази, що індукує гіперхолестеринемію [308]. За даними [309] на фоні гіпотиреозу та зростання рівня ТТГ відзначено зниження активності печінкової ліпопротеїн ліпази, що також сприяє підвищенню рівня тригліцеридів у сироватці крові.

Виявлені порушення ліпідного обміну, а саме підвищений рівень тригліцеридів і холестерину – це ті основні фактори, що відповідають за порушення обміну речовин в організмі. Надмірна кількість холестерину в крові сприяє його відкладенню на артеріях, що викличе розвиток атеросклерозу, судинних розладів, інсультів і серцевих нападів [310, 311]. Підвищена концентрація тригліцеридів у крові – додатковий фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, підвищена понад норму концентрація тригліцеридів сприяє розвитку гострого панкреатиту [305].

Тканинна гіпоксія, яка розвивається внаслідок нітратно-нітритної інтоксикації, також впливає на метаболізм вуглеводів. Основним показником вуглеводного обміну є глюкоза. Концентрація її в крові є результатом співвідношення швидкості утворення глюкози з глікогену чи інших джерел, всмоктування її з шлунково-кишкового тракту й утилізація тканинами. При гіпоксії в тканинах надмірно утилізуються вуглеводи. А від рівня вуглеводів у крові залежить активність ферментів, імунний статус і метаболізм білків [266]. Глюкоза забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів. В ході

нашого дослідження виявлено зростання рівня глюкози у крові статевозрілих щурів та її зниження у крові статевонезрілих тварин. Зміни були достовірними у тварин, які споживали питну воду з нітратами у кількості 250,0 і 500,0 мг/л. Отримані нами результати співзвучні із даними інших авторів, які свідчать, що у статевозрілих щурів, які отримували нітрат натрію в кількості 10 мг/кг на день, спостерігали значне підвищення рівня глюкози в сироватці крові [312, 305]. Це може бути викликане тим, що в присутності нітрат-іонів підвищується активність амілази та фосфорилази, що призводить до вивільнення глюкози з глікогену, тому рівень глюкози в крові зростає, а кількість глікогену у печінці знижується. Інші дослідження стверджують про стимуляцію глюконеогенезу шляхом переміщення нітратів і глюкози з тканини в кров або порушення мобілізації глюкози [313].

На думку окремих авторів, можна очікувати, що нітрати викликають гіперглікемію через зниження вивільнення інсуліну. Окрім цього, і оксид азоту, і нітрат знижують внутрішньоклітинний кальцій через відкриті калієві канали, які закривають кальцієві канали. Відомо, що кальцій викликає секрецію інсуліну, а блокатори кальцієвих каналів призводять до гіперглікемії. Крім того, нітрозосполуки змінюють антиоксидантну систему, що призводить до порушення метаболічних процесів, що закінчується гіперглікемією [314].

Зниження кількості глюкози в сироватці крові статевонезрілих тварин може бути результатом анатомічної незрілості та незавершеності процесів диференціювання клітин і тканин у молодих тварин. Їх тканини особливо чутливі до гіпоксії, яка викликана підвищеною кількістю метгемоглобіну. Гіпоглікемія у них зумовлена дефіцитом кисню, внаслідок чого сповільнюється аеробне окиснення вуглеводів, а для компенсації цього процесу посилюється анаеробний гліколіз [266].

Негативна дія токсичних речовин, зокрема нітратів, на печінку спричиняє широкий спектр патологічних змін на різних рівнях її організації

[315], а також і порушення протеїнового гомеостазу. В результаті дослідження встановлено, що вода з різним вмістом нітратів у питній воді викликала зростання кількості загального білка в крові піддослідних тварин. При концентрації нітратів 150,0 та 250,0 мг/л гіперпротеїнемія у статевозрілих тварин була недостовірною. Найвираженішою і статистично достовірно вона була у щурів 4-ї групи, що підтверджувалося зростанням показника на 40 % ($p < 0,05$). Під час вживання питної води статевонезрілими тваринами інтенсивність зростання загального білка була статистично достовірною під час вживання питної води з концентрацією нітратів від 150,0 мг/л до 500,0 мг/л. Це можна пояснити високою активністю метаболічних процесів, пов'язаних із активним ростом і оновленням клітин у молодому віці.

Гіперпротеїнемія – це метаболічний розлад зі стійким аномальним підвищенням концентрації білка в плазмі крові. Відносна патологічна (пов'язана з яким-небудь захворюванням) гіперпротеїнемія обумовлена зневодненням організму і згущенням крові (при рясному блюванні, проносі або хронічному нефриті). Абсолютне підвищення загального білка крові може виникати при гострих і хронічних інфекційних захворюваннях через посилення продукції імунних глобулінів, при захворюваннях печінки тощо. Гіперпротеїнемія у піддослідних тварин могла виникнути в результаті анемії, яка виникла у щурів внаслідок токсичної дії нітритів, які утворилися з нітратів, що потрапили в організм з питною водою, на кістковий мозок, селезінку та печінку. Подібні результати отримано й іншими дослідниками. Так, зв'язок між анемією і показниками загального білка крові вивчено у 551 жінки у віці 15–49 років у трьох регіонах Республіки Узбекистан [316]. Є дослідження, які свідчать, що гіперпротеїнемія, можливо, є проявом дезадаптації, що підтверджує кореляцію її з показниками холестерину і глюкози крові [317].

За даними [318, 319], у пацієнтів з гіперпротеїнемією також часто відзначають певні метаболічні зміни, такі як порушення рівня глюкози в крові та ліпідів, що співзвучно з нашими результатами. Це свідчить про те, що гіперпротеїнемія може мати комплексний вплив на гомеостаз крові.

Порушення кровотворення, яке було виявлено нами в експериментальних тварин, на думку окремих дослідників, може бути важливою причиною дисбалансу співвідношення клітин крові, викликаного первинною гіперпротеїнемією [320].

Крім визначення вмісту загального протеїну критеріями метаболізму протеїнів в організмі, є показники концентрації сечовини та креатиніну. Сечовина є кінцевим продуктом обміну азоту. Визначення концентрації сечовини є важливим діагностичним тестом, який характеризує не тільки стан білкового обміну, але й здатність печінки метаболізувати шкідливі проміжні продукти обміну речовин. Сечовина синтезується в аеробних умовах при достатній кількості АТФ. Цикл сечовини відбувається майже винятково у печінці, звідки транспортується кров'ю до нирок, де відбувається її екскреція із сечею. Ключові реакції циклу сечовини відбуваються в мітохондріях печінки. Ксенобіотики можуть пригнічувати функціональну активність мітохондрій шляхом активації МРТР (mitochondrial permeability transition poze) або інгібування комплексу I респіраторного ланцюга і реплікацію ДНК мітохондрій [302]. Зниження вмісту сечовини може бути зумовлене фізіологічним станом, що супроводжується потужним використанням амінокислот на біосинтез білків (вагітність, діти до року), або важкими порушеннями функції печінки. Метаболічні порушення, які пов'язані з накопиченням в організмі у високих концентраціях продуктів ліпідного і вуглеводного обміну та інших продуктів метаболізму, викликають пригнічення детоксикаційних процесів, про що свідчить достовірне зростання вмісту креатиніну та зменшення кількості

сечовини ($p < 0,05$), тобто спостерігають каскад патологічних зсувів з боку різних систем організму [321, 322].

Нами встановлено зниження рівня сечовини у всіх піддослідних групах обох вікових категорій. Проте статистично достовірне зниження було у 3-й та 4-й групах статевозрілих тварин і в 4-й групі статевонезрілих тварин. Зменшення її показника свідчить про порушення дезінтоксикаційної функції печінки або про зниження катаболізму білка, а в умовах нашого експерименту дає змогу дати комплексну оцінку функціонального стану печінки [323]. Подібні результати отримували й інші дослідники, які повідомляли у своїх публікаціях, що через тривалу інтоксикацію печінки хімічними речовинами відбувається значне ураження гепатоцитів, порушується функціональна здатність печінки, зокрема, її функція синтезувати сечовину, що призводить до зниження вмісту сечовини у сироватці крові [324].

Дослідження вмісту креатиніну за своєю діагностичною цінністю не поступається сечовині. Він є один із кінцевих продуктів азотистого обміну всіх хребетних і людини. В організмі ссавців креатинін утворюється переважно в нирках і печінці, а також певною мірою в підшлунковій залозі за допомогою трьох амінокислот – гліцину, аргініну та метіоніну [325]. Рівень його вмісту в сечі та сироватці зумовлюється переважно м'язовою силою та видільною здатністю нирок. Збільшення креатиніну свідчить про зниження функціональної активності нирок, у разі зневоднення організму, під час застосування деяких медичних препаратів, гіперазотимії та гіпертиреозі. Високий рівень креатиніну може вказувати на пошкодження або захворювання нирок, тоді як низький рівень може вказувати на низьку м'язову масу або стан недоїдання. Зневоднення може спричинити тимчасове підвищення рівня креатиніну, оскільки воно зменшує приплив крові до нирок [326]. Під час дослідження впливу нітратів на організм піддослідних щурів за умови надходження їх із питною водою в різних кількостях спостерігали

статистично достовірне вмісту креатиніну лише у сироватці крові тварин 4-ї групи, які споживали воду з концентрацією нітратів 500 мг/л. У віковому аспекті у статевонезрілих тварин виявлено інтенсивніший ріст креатиніну в крові. Статистично достовірні зміни були у щурів 3-ї та 4-ї груп, зростання показника на 11,8 % ($p < 0,05$) та на 17,4 % ($p < 0,05$) відповідно.

В результаті досліджень, проведених іншими дослідниками, було отримано результати, співзвучні з нашими – зростання креатиніну в сироватці крові під час інтоксикації організму ксенобіотиками. Ступінь креатинінемії може бути також показником клубочкової фільтрації нирок [301].

З літератури відомо, що виражені розлади метаболізму, накопичення недоокислених токсичних продуктів та активація процесів перекисного окислення ліпідів, що виникають під час інтоксикації нітратом натрію [327], призводять до активації мембранодеструктивних процесів, зростання ендотоксикозу та виникнення поліорганної недостатності. Тому наступними показниками, які ми дослідили, була активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів різних вікових груп після ураження їх нітратом.

Активність трансаміназ у сироватці крові є одним з найцінніших і найпоширеніших у клінічній практиці показників. Вибіркова тканинна локалізація дає змогу вважати трансамінази маркерними ферментами ушкодження органів, зокрема: АЛТ – печінки, а АСТ – міокарда [328]. Ці ферменти можуть також свідчити про функціональний стан печінки, оскільки також є біохімічними маркерами синдрому цитолізу – неспецифічної реакції клітин печінки на дію факторів, в основі якого лежить порушення проникності мембран клітин, їх органел, що призводить до виходу внутрішньоклітинних ензимів в плазму крові. На початкових стадіях цитолізу змінюється стан ліпідного шару мембран (зокрема, наростає пероксидне окиснення ліпідів), і оболонка гепатоцита стає проникнішою для низки субстанцій, насамперед для амінотрансфераз. АЛТ – це

цитоплазматичний ензим, а АСТ – цитоплазматично-мітохондріальний. Це важливо для непрямой оцінки тяжкості ушкодження гепатоцитів [329].

Встановлено, що під дією питної води з нітратами у концентраціях 250 та 500 мг/л визначали статистично достовірне збільшення активності АЛТ та АСТ в сироватці крові обох вікових категорій порівняно з групою контролю, що свідчить про посилення процесів цитолізу в організмі щурів. Зміни були вираженішими при концентрації нітратів у питній воді 500 мг/л. У віковому аспекті інтенсивність змін активності АЛТ у сироватці крові в статевонезрілих тварин перевищувала показники статевозрілих у 3-й та 4-й групах в 2,1 раза, при цьому активність АСТ майже не відрізнялася від показників статевозрілих. Наші результати співзвучні з результатами Ogur R. et al., які повідомили, що щури, які отримували питну воду, що містить 400 мг/л нітратів, мали вищі АСТ і АЛТ порівняно з щурами, які споживали воду з 200 мг/л нітратів [330]. Експериментальні дослідження, проведені Zabulyte D. et al., зазначили, що нітрати в дозі 238 мг/кг маси тіла підвищує рівні АЛТ в крові [331]. Darabi, Z. et al., обстеживши 733 дівчат-підлітків встановили, що існує прямий зв'язок між споживанням нітратів з їжею та концентрацією АЛТ у сироватці крові [332].

Вільнорадикальне окиснення при достатньо низькій його інтенсивності, відноситься до нормальних процесів метаболізму. Але під час надходження в організм ссавців нітрату натрію, у сироватці крові збільшується концентрація радикальних метаболітів, які ініціюють процеси перекисного окиснення ліпідів.

Є дані, що в організмі людей і тварин нітрати, під час надходження з питною водою, здатні відновлюватися до нітрит-іонів, які водночас можуть перетворюватися на оксид-азоту, який в надлишку сприяє розвитку нітрозативного стресу внаслідок утворення активних форм азоту. Останні в низці реакцій можуть призводити до утворення вільних радикалів і викликати активацію процесів перекисного окиснення ліпідів [19].

Згідно з іншими даними, можливо, підвищення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів спричинене розвитком гіпоксії, при якій переважають анаеробні процеси метаболізму у тканинах, внаслідок чого в крові нагромаджуються недоокисленні продукти обміну ліпідів [333]. Відомо, що токсичність нітратів пов'язана з утворенням їх відновленої форми – нітритами, які сприяють окисненню гемоглобіну до метгемоглобіну, зумовлюючи розвиток гемічної гіпоксії [334]. Остання призводить до утворення активних радикалів, що пошкоджують біологічні системи, проявляють виражену цитотоксичну дію та ініціюють процеси пероксидного окиснення [335].

Для підтримання балансу між інтенсивністю утворення вільних радикалів і потребами організму у їх фізіолого-біохімічних аспектах дії існує захисна система організму – антиоксидантна система. Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, в якому продукт первинної реакції є субстратом наступної. Одними з важливих компонентів антирадикального і антиперекисного захисту є ферменти супероксиддисмутаза і каталаза [336]. Супероксиддисмутаза є каталізатором реакції дисмутації – зворотного перетворення АФК в кисень і перекис водню. Каталаза є одним із найпотужніших та ефективних природних каталізаторів. При високих концентраціях субстрату каталаза руйнує перекис не тільки з дивовижною швидкістю, але і без втрат відновного потенціалу клітини, завдяки тому, що активний центр ферменту «змушує» перекис виконувати роль одночасно донора й акцептора водню.

Оцінку впливу нітратів у питній воді на АОС організму піддослідних тварин проводили шляхом аналізу активності супероксиддисмутази, каталази та вмісту церулоплазміну в сироватці крові. Встановлено, що на тлі підвищення загальної антиоксидантної активності крові дослідних тварин зростала супероксиддисмутазна та каталазна ферментативні активності у крові відповідно до концентрації нітратів у воді в обох вікових категоріях.

Супероксиддисмутазна активність виявилася чутливішою до вмісту нітратів у питній воді і статистично достовірно зросла при їх концентрації на рівні 150 мг/л. У тварин, які вживали воду з кількістю нітратів 250,0 та 500,0 мг/л зростання було ще вираженішим. Порівняно з показниками супероксиддисмутасної активності сироватки крові у статевозрілих і статевонезрілих щурів із контрольними групами встановлено вищі значення у статевонезрілих щурів. Під час визначення каталазної активності у сироватці крові статевозрілих тварин виявлено статистично достовірне зростання показника під час вживання води з концентрацією нітратів 250,0 та 500,0 мг/л. У статевонезрілих тварин цей показник статистично достовірно зріс лише під час вживання води з найбільшою кількістю нітратів.

Неферментативну частину АОС оцінювали за наявністю у сироватці крові церулоплазміну, який має високу стійкість до токсичної дії активних форм кисню, що дає змогу йому зберігати біологічну активність в умовах інтенсивної генерації останніх. Церулоплазмін – мідьвмісна фероксидаза, що функціонує як антиоксидант, частково шляхом окиснення токсичного двовалентного заліза до нетоксичного тривалентного. Він відіграє велику роль у ліквідації оксидативного стресу та запалення [337]. Встановлено підвищення рівня ЦП в обох вікових категоріях. У статевозрілих тварин статистично достовірні зміни спостерігалися лише у тварин, які вживали питну воду з нітратами у кількості 500 мг/л. У крові статевонезрілих тварин встановлено зростання цього показника у щурів, які вживали воду з нітратами у концентрації 250 та 500 мг/л.

Отже, під час надходження в організм щурів нітратів із питною водою призводить до виникнення нітрозативного та гіпоксичного стресу, активації процесів пероксидного окиснення ліпідів і до активації антиоксидантного захисту, про що свідчить зростання активності як ферментативної, так і неферментативної ланки АОС. Причиною цього, на думку низки науковців, може бути накопичення значної кількості супероксидного аніон-радикалу,

внаслідок окиснення оксигемоглобіну та розвитку гіпоксичного стресу, що спричиняє підвищення активності СОД та каталази [338, 339].

Наші результати співзвучні із даними інших науковців. Так [19], та ін. вказують, що вплив хронічного надходження нітратів у дозі 500 мг/кг маси тіла викликає активацію в тканинах нирок щурів супероксиддисмутази та каталазної активності. Дослідження, проведені іншими авторами [340] свідчать, що нітрати у цій же дозі негативно впливають на стан АОС тканин печінки, викликаючи зміну супероксиддисмутази та каталазної активності. Подібних досліджень є досить багато [341, 342, 343].

Отже, у результаті проведених досліджень було виявлено вікові особливості впливу нітрату натрію під час надходження з питною водою на кров, морфологічну структуру кісткового мозку, функціональний стан печінки, на метаболічні процеси в організмі дослідних щурів. Всі зазначені вище порушення білкового, ліпідного та вуглеводного обміну, активність внутрішньоклітинних ферментів, показників антиоксидантної системи вказують на зміни у функціонуванні печінки дослідних щурів за умови вживання питної води з понаднормативним вмістом нітратів у концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і експериментальне вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні ступеня ризику для здоров'я населення різних вікових категорій при вживанні питної води з понаднормативним вмістом нітратів та в з'ясуванні вікових особливостей дії нітратів за умови надходження їх з питною водою на клітинний склад периферичної крові, гемопоез, функціональний стан печінки, особливості порушень метаболічних процесів та антиоксидантну систему в організмі білих щурів.

1. Зі збільшенням кількості нітратів у децентралізованих джерелах питного водопостачання у регіонах Тернопільської області зростає кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб крові і кровотворних органів у людей різних вікових груп, про що свідчить статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок, який, зокрема, є високим у Борщівському районі ($r=0,88$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації 77,44 %) та помірним – у Підволочиському ($r=0,41$; ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації становить 16,81 %) і вимагає поглибленого вивчення патогенезу впливу нітратів у віковому аспекті.

2. Нітрати в кількості 150,0, 250,0 та 500,0 мг/л за умов надходження їх із питною водою викликають у щурів різного віку зростання в сироватці крові вмісту метгемоглобіну, зниженням рівня гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів і окремих показників еритроцитарного індексу та зростанням кількості лейкоцитів і тромбоцитів ($p<0,05$) стосовно контролю. Порушення наростали швидше і з більшою амплітудою у статевонезрілих щурів, зокрема вміст метгемолобіну був в 1,8, 1,5 та 1,4 більше, ніж в аналогічних групах статевозрілих щурів і навіть при концентрації нітратів на рівні 50 мг/л збільшився на 24,0 % ($p<0,05$). Аналогічно в мазках кісткового мозку усіх експериментальних груп виявлено зростання бластних клітин, лімфоцитів,

пролімфоцитів, нормоцитів і зростання індексу дозрівання нейтрофілів, які були дозозалежними і переважали у статевонезрілих щурів.

3. Вживання питної води з вмістом нітратів негативно впливає на функціональний стан печінки щурів обох вікових категорій і призводить до метаболічних порушень, а саме до гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, яка була більшою у статевозрілих щурів. Виявлено істотне зростання рівня глюкози у крові статевозрілих щурів та її зниження у крові статевонезрілих тварин при споживанні питної води з нітратами у кількості 250,0 і 500,0 мг/л. Вода з вмістом нітратів викликала гіперпротеїнемію з одночасним зростанням вмісту креатиніну, порушення яких були дозозалежними й істотно більшими у статевонезрілих щурів.

4. Під дією питної води з нітратами, особливо у концентраціях 250,0 та 500,0 мг/л в організмі щурів визначали посилення процесів цитолізу, про свідчило статистично достовірне збільшення активності АЛТ та АСТ в сироватці крові обох вікових категорій порівняно з групою контролю, причому при концентрації нітратів ... інтенсивність порушень активності АЛТ у сироватці крові статевонезрілих тварин перевищувала показники статевозрілих в 2,1 рази ($p < 0,05$).

5. Супероксиддисмутазна активність виявилася чутливішою до вмісту нітратів у питній воді і статистично достовірно зросла при їх концентрації від 150,0 до 500,0 мг/л і була істотно більшою у статевонезрілих щурів. Каталазна активність у сироватці крові статевозрілих тварин виявила статистично достовірне зростання показника під час вживання води з концентрацією нітратів 250,0 та 500,0 мг/л. У статевонезрілих тварин цей показник статистично достовірно зріс лише під час вживання води з найбільшою кількістю нітратів. Статистично достовірне підвищення рівня церулоплазміну у статевозрілих тварин спостерігали лише у тварин, які вживали питну воду з нітратами у кількості 500,0 мг/л. У крові

статевонезрілих тварин встановлено зростання цього показника у щурів, які вживали воду з нітратами у концентрації 250 та 500 мг/л.

6. Вживання у багатьох районах Тернопільської області сільськими жителями впродовж багатьох років для пиття воду з індивідуальних колодязів, у яких кількість нітратів перевищує нормативні показники у 2,6–3,0 раза супроводжується добовим надходження нітратів до організму дітей у межах 2,5–7,7, підлітків –1,6–4,8, жінок – 1,9–5,1 та чоловіків – 1,8–4,9 мг/кг на добу, що свідчить про існування середнього ризику виникнення шкідливих неканцерогенних ефектів для жителів цих районів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Прокопов В. О. Питна вода України: медико-екологічні та санітарно-гігієнічні аспекти / за ред. А. М. Сердюка. Київ : ВСВ “Медицина”, 2016. 400 с.
2. Мокієнко А. В. Вода як детермінанта громадського здоров'я. *Вода: гігієна та екологія*. 2019. Т. 7, № 1-4. С. 4–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3628417>
3. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. Гігієна води та водопостачання населених місць: навч. посіб. для студентів вищих навчальних медичних закладів II–IV рівнів акредитації. Одеса : Прес-кур'єр, 2021. 372 с.
4. Водна безпека – запорука сталого розвитку України / М. І. Ромащенко та ін. *Вісник аграрної науки*. 2018. № 11. С. 177–185.
5. Николаєв А. М., Шевчук А. Ю. Якість питної води нецентралізованого водопостачання в м. Чернівці. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Географія*. 2014. № 1. С. 182–187.
6. Кравченко М. В., Волошкіна О. С., Василенко Л. О. Застосування методу зворотного осмосу для доочистки питної води. *Екологічна безпека та природокористування*. 2021. № 4. С. 32–45.
7. Петренко Н. Ф., Мокієнко А. В., Платов С. М. Загальна гігієнічна оцінка якості питної води та стану питного водопостачання в Україні. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2018. № 4. С. 7–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525778>
8. Лотоцька О. В., Прокопов В. О. Оцінка ризику споживання питної води з підвищеним вмістом нітратів на здоров'я населення Тернопільської області. *Довкілля та здоров'я*. 2018. № 4 (89). С. 20–24. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2018.04.020>

9. Еколого-гігієнічна оцінка надходження нітратів в організм людини з питною водою / О. М. Хоменко, Л. М. Кравченко, Л. І. Жицька, Ю. Г. Бондаренко. *Вісник Черкаського державного технологічного університету. Технічні науки.* 2022. № 4. С. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.24025/2306-4412.4.2022.267242>

10. Nitrate and nitrite in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality / World Health Organization; WHO/SDE/WSH/04.03/56. Geneva : World Health Organization, 2003. 16 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75380>

11. Національна доповідь про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2020 році / Міністерство розвитку громад та територій України. Київ, 2021. 385 с.

12. Assessment of the impact of organic agriculture on nitrate content in drinking water in rural settlements of Ukraine / L. D. Romanchuk, R. A. Valerko, L. O. Herasymchuk, M. M. Kravchuk. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2021. № 11 (2). P. 17–26. DOI: [10.15421/2021_71](https://doi.org/10.15421/2021_71)

13. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною (ДСанПіН 2.2.4-171-10) : Державні санітарні норми та правила затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.05.2010 р. № 400. Київ, 2010. 49 с. URL: <https://aqua-life.ua/content/files/dsanpn-2.2.4-171-10-ggenchn-vimogi-do-vodi-pitno-priznachenno-dlja-spozhyvannja-ludinou-91453299.pdf>

14. Валерко Р. А., Герасимчук Л. О., Зозуля В. М. Оцінка ризику споживання питної води з підвищеним вмістом нітратів на здоров'я населення Житомирської об'єднаної територіальної громади. *Екологічні науки.* 2021. № 3 (36). С. 137–141. DOI: <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2021.eco.3-36.22>

15. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2022. 614 p.

16. Relationship of nitrates and nitrites in the water environment with humans and their activity / L. Balejčíková, A. Tall, B. Kandra, D. Pavelková. *Acta Hydrologica Slovaca*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 74–81. DOI: 10.31577/ahs-2020-0021.01.0009

17. Nitrates in the environment: A critical review of their distribution, sensing techniques, ecological effects and remediation / S. Singh et al. *Chemosphere*. 2022. Vol. 287, Pt. 1. P. 131996. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.131996

18. Hord N. G. Dietary Nitrates, Nitrites, and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011. Vol. 13, № 6. P. 484–492. DOI: 10.1007/s11883-011-0209-9

19. Зміна окремих показників нітрозативного та окисного стресу в нирках щурів при тривалому впливі нітратів / О. О. Цвях та ін. *Природничий альманах. Серія: Біологічні науки*. 2020. Вип. 28. С. 95–102. DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2020-28-9

20. Аналіз стану безпеки людини, довкілля та умов праці під час поводження з добривами / Г. М. Резніченко, Є. О. Михайлова, О. Ф. Протасенко, М. О. Мороз. *Комунальне господарство міст*. 2021. Т. 4, Вип. 164. С. 203–214. DOI: 10.33042/2522-1809-2021-4-164-203-214

21. Водно-нітратна метгемоглобінемія в Тернопільській області / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, В. О. Паничев, Ю. Г. Дементьев, О. О. Савка. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2018. № 4 (54). С. 43–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525606>

22. Analysis of the state of nitrate pollution of aquifer of Kharkiv region according to laboratory tests / M. Lytvynenko et al. *Wiadomosci lekarskie*. 2019. Vol. 72, № 2. P. 189–192.

23. Nitrate contamination in water resources, human health risks and its remediation through adsorption: a focused review / N. Patel et al. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022. Vol. 29, № 46. P. 69137–69152. DOI: 10.1007/s11356-022-22377-2

24. Effect of nitrate contamination in groundwater-a worldwide concern / A. Nabi et al. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*. 2023. Vol. 10, № 1S. 6493–6497.

25. Drinking-water nitrate and cancer risk: A systematic review and meta-analysis / E. E. Essien et al. *Arch Environ Occup Health*. 2022. Vol. 77, № 1. P. 51–67. DOI: 10.1080/19338244.2020.1842313

26. FOXE1 polymorphisms and chronic exposure to nitrates in drinking water cause metabolic dysfunction, thyroid abnormalities, and genotoxic damage in women / D. D. Gandarilla-Esparza et al. *Genet Mol Biol*. 2021. Vol. 44, № 3. P. e20210020. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2021-0020.

27. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study / J. Schullehner et al. *Int J Cancer*. 2018. Vol. 143, № 1. P. 73–79. DOI: 10.1002/ijc.31306

28. Karwowska M., Kononiuk A. Nitrates/nitrites in food – Risk for nitrosative stress and benefits. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, № 3. P. 241. DOI: 10.3390/antiox9030241

29. Nitrate in drinking water and cancer risk: the biological mechanism, epidemiological evidence and future research / T. Chambers et al. *Aust N Z J Public Health*. 2022. Vol. 46, № 2. P. 105–108. DOI:10.1111/1753-6405.13222

30. Turovska H., Bohdanenko A., Turovska A. Drinking water safety – one of the main components of ecological safety of the population of Ukraine. *Екологічні науки*. 2017. № 16–17. С. 24–28.

31. Principal component analysis of groundwater sources pollution in Omu-Aran Community, Nigeria / O. O. Elemile et al. *Environ Earth Sci.* 2021. Vol. 80. P. 690. DOI:10.1007/s12665-021-09975-y

32. Sustainable Development Goal 6. Synthesis Report on Water and Sanitation 2018. 6 Clean water and sanitation / United Nations. New York, 2018. 22 p. DOI: <https://doi.org/10.18356/e8fc060b-en>

33. Колябіна І. Л., Шестопапов В. М., Кастельцева Н. Б. Механізми формування хімічного складу питних підземних вод київського родовища (на прикладі водозабору «Оболонь»). *Геологічний журнал.* 2021. № 2. С. 24–46. DOI: <https://doi.org/10.30836/igs.1025-6814.2021.2.230063>

34. Стецько Н. П. Особливості формування природного складу природних вод. *Моделювання еколого-географічних систем* : матеріали звітної наук. конф. викладачів, аспірантів, магістрантів, студентів кафедри геоecології та методики навчання екологічних дисциплін та НДЛ. Тернопіль : ТНПУ ім. В. Гнатюка, 2021. С. 29–34.

35. Андрусишина І. М. Вплив мінерального складу питної води на стан здоров'я населення (огляд літератури). *Вода і водоочисні технології. Науково-технічні вісті.* 2015. № 1. С. 22–31. DOI: <https://doi.org/10.20535/2218-93001612015136953>

36. Науково-методичні аспекти токсиколого-клінічних досліджень впливу мінерального складу питної води на стан здоров'я населення України (огляд літератури) / М. Г. Проданчук та ін. *Современные проблемы токсикологии.* 2006. № 3. С. 4–7.

37. Збалансованість мінерального складу питних вод як чинник впливу на здоров'я населення міських агломерацій Північно-Західного Причорномор'я / Т. А. Сафранов, Н. В. Грабко, А. А. Поліщук, Г. Г. Трохименко. *Вісник Одеського державного екологічного університету.* 2016. Вип. 20. С. 5–17.

38. Туровська Г. І. Науково-методичні аспекти аналізу безпеки питної води. *Екологічні науки*. 2019. № 4. С. 120–123. DOI: <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-4-27-17>

39. Прокопов В. О., Липовецька О. Б. Оцінка якості питної води з підземних вододжерел України з погляду впливу на стан здоров'я населення. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. 2012. № 4. С. 122–126.

40. Прокопов В. О., Липовецька О. Б., Антомонов М. Ю. Вплив мінерального складу питної води на хвороби системи кровообігу. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 1. С. 54–58.

41. Безпечність питної води в Європейському і українському водному законодавстві / В. М. Шестопапов, М. В. Набока, С. А. Омельчук, Л. П. Почекайлова. *Довкілля та здоров'я*. 2008. № 4 (47). С. 18–25.

42. Chemical composition of groundwater/drinking water and oncological disease mortality in Slovak Republic / S. Rapant et al. *Environ geochem health*. 2017. Vol. 39, № 1. P. 191–208. DOI: 10.1007/s10653-016-9820-6

43. Role of chemical composition of drinking water in human health of the community / F. Naseem et al. *Journal of King Saud University-Science*. 2022. Vol. 34, № 7. P. 102232. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.102232

44. New approaches to hygienic regulation of optimal concentrations of toxic metals and essential trace elements in human biological media / K. Ischeikin et al. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2022. Т. 18, № 2. С. 96–106. <https://doi.org/10.33573/ujoh2022.02.096>

45. Мокієнко А. В. Мінеральний склад питних та мінеральних вод як фактор впливу на здоров'я населення (огляд літератури). *Вода: гігієна и екологія*. 2015. № 1-2 (3). С. 173–201.

46. Мокієнко А. В., Ковальчук Л. Й., Крісілов А. Д. Якість води поверхневих водойм як фактор ризику для здоров'я населення: математична

модель. *Вісник Національної академії наук України*. 2017. № 10. С. 42–52.
DOI: doi.org/10.15407/visn2017.10.042

47. Прокопов В. О., Липовецька О. Б. Вплив мінерального складу питної води на стан здоров'я населення (огляд літератури). *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць. Київ, 2012. Вип. 59. С. 63–73.

48. Римар З. І., Гордієнко О. А. Вміст фтору у воді з джерел децентралізованого водопостачання. 2020.
URL: <https://ir.lib.vntu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/28935/9510.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

49. Піддубна Ю. С., Кондель В. М., Нагопу А. Ризики споживання води з підвищеним вмістом фтору. *Методика навчання природничих дисциплін у середній та вищій школі (Каршинські читання)* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф, 27-28 трав. 2021 р. Полтава, 2021. С. 29–31.

50. Srivastava S., Flora S. J. S. Fluoride in drinking water and skeletal fluorosis: a review of the global impact. *Curr environm health rep*. 2020. Vol. 7, № 2. С. 140–146. DOI: 10.1007/s40572-020-00270-9

51. Health-risk assessment related to the fluoride, nitrate, and nitrite in the drinking water in the Sanandaj, Kurdistan County, Iran / H. Rezaei et al. *Human and ecological risk assessment: an international journal*. 2019. Vol. 25, № 5. P. 1242–1250. DOI: 10.1080/10807039.2018.1463510

52. Investigating sources, driving forces and potential health risks of nitrate and fluoride in groundwater of a typical alluvial fan plain / Y. Xiao et al. *Sci Total Environ*. 2022. Vol. 802. P. 149909. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149909

53. Верголяс М. Р., Дмитруха Н. М., Андрусичина І. М. Особливості впливу питної води з різних джерел водопостачання на організм щурів вістар. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2016. № 4. С. 80–86.

54. Drinking water minerals and mineral balance. Importance, Health Significance, Safety Precautions / ed by. I. Rosborg, F. Kozisek. 2nd ed. Springer International Pu, 2019. 175 p.

55. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain / A. Campbell et al. *J Neurosci Res*. 2004. Vol. 75, № 4. P. 565–572. DOI: 10.1002/jnr.10877

56. Flaten T. P. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain res bull*. 2001. Vol. 55, № 2. P. 187–196. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00459-2

57. Bondy S. C. Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *Neurotoxicology*. 2016. Vol. 52. P. 222–229. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.12.002

58. Arsenic in drinking water and kidney cancer: a systematic review / N. Jaafarzadeh et al. *Rev environ health*. 2022. Vol. 38, № 2. P. 255–263. DOI: 10.1515/reveh-2021-0168

59. Smith A. H., Steinmaus C. M. Arsenic in drinking water. *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. d2248. DOI: 10.1136/bmj.d2248

60. Arsenic toxicity: molecular targets and therapeutic agents / V. M. Nurchi et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 235. DOI: 10.3390/biom10020235

61. The effects of cadmium toxicity / G. Genchi et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, № 11. P. 3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782

62. Environmental hazards of cadmium: past, present, and future / M. T. Hayat et al. *Cadmium toxicity and tolerance in plants. From Physiology to Remediation* / ed. by M. Hasanuzzaman, M. N. Vara Prasad, M. Fujita. Elsevier Inc., 2019. P. 163–183.

63. Health risks due to radon in drinking water / P. K. Hopke et al. *Environ Sci Technol*. 2000. Vol. 34, № 6. P. 921–926. DOI: 10.1021/es9904134

64. Petrosyan V., Perikhanyan Y. Assessment of possible risks on human health by estimation of annual effective doses associated with radon in drinking water. *Appl Radiat Isot.* 2022. Vol. 189. P. 110406. DOI: 10.1016/j.apradiso.2022.110406
65. Chen J. A discussion on issues with radon in drinking water. *Radiat Prot Dosimetry.* 2019. Vol. 185, № 4. P. 526–531. DOI: 10.1093/rpd/ncz035
66. Filella M. Antimony and PET bottles: Checking facts. *Chemosphere.* 2020. Vol. 261. P. 127732. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.127732
67. Nishad P. A., Bhaskarapillai A. Antimony, a pollutant of emerging concern: A review on industrial sources and remediation technologies. *Chemosphere.* 2021. Vol. 277. P. 130252. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.130252
68. Oskarsson A. Barium. *Handbook on the Toxicology of Metals* : in 2 vol. / ed. by G. F. Nordberg, M. Costa. 5th ed. Elsevier, 2022. Vol. 2. P. 91–100.
69. Environmental barium: Potential exposure and health-hazards / M. Peana et al. *Archives of toxicology.* 2021. Vol. 95, № 8. P. 2605–2612. DOI: 10.1007/s00204-021-03049-5
70. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health.* 2019. Vol. 34, № 1. P. 25–34. DOI: 10.1515/reveh-2018-0037
71. Lead toxicity: health hazards, influence on food chain, and sustainable remediation approaches / A. Kumar et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17, № 7. P. 2179. DOI: 10.3390/ijerph17072179
72. Санітарно-хімічна оцінка якості води централізованого водопостачання у Харківському регіоні / Ю. В. Шевченко, М. В. Юрченко, С. М. Байдак, Л. С. Махота. 2019.
URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/23119/1/%D0%A8%D0%B5%D0%B2%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE.pdf>

73. Сафранов Т. А. Мінералізація питних вод як показник їх якості та фактор впливу на здоров'я населення. *Людина та довкілля. Проблеми неоекології*. 2018. № 1-2. С. 73–80.

74. Water mineralization and its importance for health / С. Ferreira-Pêgo et al. *Alim Nutri Salud*. 2016. Vol. 23, № 1. P. 4–18.

75. Rosborg I., Kozisek F., Ferrante M. Health effects of de-mineralization of drinking water. *Drinking water minerals and mineral balance. Importance, Health Significance, Safety Precautions* / ed by I. Rosborg, F. Kozisek. 2nd ed. Springer International Pu, 2019. P. 149–160.

76. Євсєєва М. В., Поліщук Д. О., Урсул О. С. Твердість води з різних джерел питного водопостачання м. Вінниці. *Матеріали XLVII науково-технічної конференції підрозділів ВНТУ*, 14-23 берез. 2018 р. Вінниця, 2018. URL: <https://conferences.vntu.edu.ua/index.php/all-ebmd/all-ebmd-2018/paper/viewFile/3958/3277>

77. Kozisek F. Health risks from drinking demineralised water. *Nutrients in drinking water. Water, Sanitation and Health Protection and the Human Environment*. Geneva : World Health Organization, 2005. P. 148–163. URL: <https://aguaenmexico.com/wp-content/uploads/2021/02/WHO-HEALTH-RISKS-FROM-DRINKING-DEMINERALISED-WATER.pdf>

78. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення) / М. В. Погорєлов та ін. Суми : Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.

79. Arega T. Sodium and potassium analysis of drinking water quality assessment and its health effects in Ethiopia: A retrospective study. *J. Oral Health Dentistry*. 2020. Vol. 4, № 1. P. 261–266.

80. Царенок Т. В., Падун А. О. Вплив концентрації хімічних елементів у питній воді на здоров'я людини. *Техногенно-екологічна безпека України: стан та перспективи* : матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. інтернет-конф., Ірпінь, 12-20 лист. 2018 р. / Національний університет ДФС України. Ірпінь, 2018. С. 342.

81. Ворохта Ю. М. Гігієнічна оцінка впливу мінерального складу питних вод на здоров'я населення : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.01 / ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва" АМН України. Одеса, 2007. 125 с.

82. Геохімічні особливості ґрунтових вод в межах території львівського прогину / Р. П. Паньків та ін. *Вода і водоочисні технології. Науково-технічні вісті*. 2016. № 1 (18). С. 23–30.

83. Збалансованість мінерального складу підземних питних вод як фактор впливу на здоров'я населення / Т. А. Сафранов, Н. В. Грабко, А. А. Поліщук, Г. Г. Трохименко. *Вісник Одеського державного екологічного університету*. 2016. Вип. 20. С. 5–17.

84. Верголяс М. Р. Оцінка токсичності нітратів у воді з використанням цитоморфологічних показників тест-організмів. *Екологічні науки*. 2020. № 3. С. 129–132. DOI: <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.3-30.22>

85. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review / M. H. Ward et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2018. Vol. 15, № 7. P. 1557. DOI: 10.3390/ijerph15071557

86. Nitrate and nitrite in drinkingwater : background document for development of WHO guidelinesfor drinking-water quality. Geneva : WHO, 2016. 16 p. URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitratenitrite2ndadd.pdf

87. Римар З. І., Гордієнко О. А. Визначення показників фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води. *Матеріали XLIX науково-технічної конференції підрозділів ВНТУ, 27-28 квіт. 2020 р., Вінниця*. URL: <https://ir.lib.vntu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/31539/>

88. Зоріна О. В., Протас С. В. Гігієнічна оцінка якості водопровідних питних вод за санітарно-хімічними показниками та удосконалення науково-методологічних підходів до їх оцінки з урахуванням вимог європейського

законодавства. *Science Rise Biological science*. 2018. № 4. Р. 4–11. DOI: 10.15587/2519-8025.2018.140861

89. Прокопов В. О. Стан та якість питної води централізованих систем водопостачання України в сучасних умовах (погляд на проблему з позицій гігієни). *Гігієна населених місць* : зб. наук. праць. Київ, 2014. Вип. 64. С. 56–67.

90. Прокопов В. О., Зоріна О. В. Результати гігієнічного моніторингу питної води поліпшеної якості в Україні. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць. Київ, 2019. С. 72–78.

91. Крупка Н. О., Лотоцька-Дудик У. Б. Стан якості питної води Львівщини протягом 2009-2015 років. *Довкілля та здоров'я*. 2016. №. 4. С. 23–29. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.04.023>

92. Лотоцька О. В., Кондратюк В. А., Кучер С. В. Якість питної води як одна з детермінант громадського здоров'я в західному регіоні України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 1. С. 12–18. DOI: 10.11603/1681-2786.2019.1.10278

93. Захворювання, пов'язані з водою, в Україні. URL: <https://uozter.gov.ua/ua/pages/29>

94. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2015 році / Міністерство екології та природних Ресурсів України. Київ : ФОП Грінь Д. С., 2016. 308 с.

95. Сороковський В. Обслуговуючі кооперативи – рішення для сільського водопостачання в Україні. *Місьцеве самоврядування та регіональний розвиток в Україні*. 2013. № 2. С. 39–43.

96. Національна доповідь про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2021 році / Міністерство розвитку громад та територій України. Київ, 2022. 326 с.

97. Дрікер Ю. Д. Карта якості води України і шляхи її використання. *Чиста вода. Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти* : матеріали

VI Міжнар. наук.-практ. конф., 14-15 лист. 2019 р. Київ, 2019. С. 96–98.
URL: https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/31866/1/Pure_water_2019-96-98.pdf

98. Лотоцька О. В., Прокопов В. О. Гігієнічні проблеми питного водопостачання в західному регіоні України. Тернопіль : ТНМУ "Укрмедкнига", 2021. 199 с.

99. Shukla S., Saxena A. Sources and leaching of nitrate contamination in groundwater. *Current Science*. 2020. Vol. 118, № 6. P. 883–891. DOI: 10.18520/cs/v118/i6/883-891

100. Bijay-Singh, Craswell E. Fertilizers and nitrate pollution of surface and ground water: an increasingly pervasive global problem. *SN Applied Sciences*. 2021. Vol. 3, № 4. P. 518. DOI: 10.1007/s42452-021-04521-8

101. Aliyu, g. A., et al. Assessment of Guinea Savanna River system to evaluate water quality and water monitoring networks. *Global Journal of Environmental Science and Management*, 2019, 5.3: 345-356.

102. Першегуба Я. Стан питної води в Україні. URL: <https://labprice.ua/statti/stan-pitnoyi-vodi-v-ukrayini>

103. Нітрати в воді. URL: <https://ecosoft.ua/ua/blog/nitraty-v-vode>

104. Смоляр В. І., Петрашенко Г. І. Свинець в харчових продуктах і раціонах. *Проблеми харчування*. 2007. № 4. С. 42–51.

105. Gushgari, adam j.; halden, rolf u. Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines. *Chemosphere*, 2018, 210: 1124-1136.

106. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 14–21 June 2006 / World Health Organization international agency for research on cance. Lyon, 2010. Vol. 94. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. 450 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326544/>

107. Nujić M., Habuda-Stanić M. Nitrates and nitrites, metabolism and toxicity. *Food Health Dis.* 2017. Vol. 6, № 2. P. 63–73. URL: <https://hrcak.srce.hr/file/292854>
108. Kotopoulou S., Zampelas A., Magriplis E. Dietary nitrate and nitrite and human health: a narrative review by intake source. *Nutrition Reviews.* 2022. Vol. 80, № 4. P. 762–773. DOI: 10.1093/nutrit/nuab113
109. Honikel K. O. The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products. *Meat science.* 2008. Vol. 78, № 1-2. P. 68–76. DOI: 10.1016/j.meatsci.2007.05.030
110. Сакун М. М. Нітрати та їх шкідливий вплив на людину. *Перспективні технології для забезпечення безпеки життєдіяльності та довголіття людини* : тези доп. на 2 Міжнар. наук.-техн. конф., 15-16 травня 2019 р. Одеса, 2019. С. 8–11.
111. Dietary nitrate and population health: a narrative review of the translational potential of existing laboratory studies / O. M. Shannon et al. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2021. Vol. 13, № 1. P. 65. DOI: 10.1186/s13102-021-00292-2
112. Кулачок К. В., Лобода Н. С. Якісне і кількісне оцінювання екологічних ризиків загального та нітратного забруднення річки Ягорлик (с.Артирівка). *Матеріали міжнародної наукової конференції молодих вчених.* Одеса : ОДЕКУ, 2020. С. 85–87
113. Myrold D. D. Transformations of nitrogen. *Principles and applications of soil microbiology* / ed. by T. Gentry, J. J. Fuhrmann, D. A. Zuberer. 3rd ed. Elsevier, 2021. P. 385–421.
114. Суходольська І. Л., Басараба І. В. Основні джерела надходження сполук нітрогену до водних екосистем. *Екологічні науки.* 2022. № 43. С. 65–69. DOI: 10.32846/2306-9716/2022.eco.4-43.10
115. Поль О. Нітрати, пакт з фермерами та вода, яку ми не бачимо. *Екоклуб* : веб-сайт. 2021. URL: <https://ecoclubrivne.org/nitraty/>.

116. Nitrate contamination and subsequent hydrogeochemical processes of shallow groundwater in agro-livestock farming districts in South Korea / H. R. Kim et al. *Agriculture, ecosystems & environment*. 2019. Vol. 273. P. 50–61. DOI: 10.1016/j.agee.2018.12.010
117. Buksha I. Изменение климата и лесное хозяйство Украины. *Наукові праці Лісівничої академії наук України*. 2009. № 7. С. 11–17.
118. Hord N. G., Tang Y., Bryan N. S. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr*. 2009. Vol. 90, № 1. P. 1–10. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27131
119. Гошовська Т. Т. Нітрати в продуктах харчування. *Інновації у сфері поводження з відходами: досвід та практика* : матеріали наук.-практ. конф., 16 квіт. 2019 р. Київ : Національний педагогічний університет імені МП Драгоманова, 2019. С. 59.
120. Порівняльний аналіз вмісту нітратів у рослинних продуктах харчування України та Польщі / О. П. Дуда-Ільчук, В. В. Гутель, А. В. Дерипапа, В. С. Нестерчук. *Міждисциплінарні наукові дослідження в реаліях сьогодення* : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 лист. 2022 р., м. Вінниця. Одеса : Молодий вчений, 2022. С. 22–26
121. Лесь А. В., Ращенко А. В., Смаглій В. О. Відповідальне споживання в умовах сталого розвитку. *Ефективна економіка*. 2019. № 1. DOI: 10.32702/2307-2105-2019.1.36
122. Єрмолаєва Т. В. До питання про екологічну безпеку харчових продуктів: небезпеки сучасності. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Право*. 2016. № 22. С. 141–144.
123. Первачук М. В., Чернявський Л. М., Нагребецький М. І. Оцінка агроекологічного стану ґрунтів Вінницької області. *Сільське господарство та лісівництво*. 2015. № 1. С. 114–125.

124. Varol S., Şekerci M. Hydrogeochemistry, water quality and health risk assessment of water resources contaminated by agricultural activities in Korkuteli (Antalya, Turkey) district center. *J Water Health*. 2018. Vol. 16, № 4. P. 574–599. DOI: 10.2166/wh.2018.003
125. Khatri N., Tyagi S. Influences of natural and anthropogenic factors on surface and groundwater quality in rural and urban areas. *Frontiers in Life Science*. 2015. Vol. 8, № 1. P. 23–39. DOI: 10.1080/21553769.2014.933716
126. Jayaswal K., Sahu V., Gurjar B. R. Water pollution, human health and remediation. *Water remediation* / ed. by S. Bhattacharya et al. Springer, 2018. P. 11–27. DOI: 10.1007/978-981-10-7551-3_2
127. Палапа Н. В., Пронь Н. Б., Устименко О. В. Промислове тваринництво: еколого-економічні наслідки. *Збалансоване природокористування*. 2016, № 3. P. 64–67.
128. Палапа Н. В., Гончар С. М. Екологічні ризики, пов'язані із сільськогосподарською діяльністю людини. *Агроекологічний журнал*. 2022. № 1. С. 68–80. DOI: <https://doi.org/10.33730/2077-4893.1.2022.255189>
129. Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects / I. Y. López-Pacheco et al. *Sci Total Environ*. 2019. Vol. 690. P. 1068–1088. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.052
130. Wang, Y., & Jiao, J. J. Origin of groundwater salinity and hydrogeochemical processes in the confined Quaternary aquifer of the Pearl River Delta, China. *Journal of Hydrology*. 2012.438. pp.112-124.
131. Alahi M. E. E., Mukhopadhyay S. C. Detection methods of nitrate in water: A review. *Sensors and Actuators A: Physical*. 2018. Vol. 280. P. 210–221. DOI: 10.1016/j.sna.2018.07.026
132. Global diagnosis of nitrate pollution in groundwater and review of removal technologies / E. Abascal, L. Gómez-Coma, I. Ortiz, A. Ortiz. *Sci total environ*. 2022. Vol. 810. P. 152233. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152233

133. Characterizing nitrogen distribution, source and transformation in groundwater of ecotone of agriculture–animal husbandry: an example from North China / H. Feng et al. *Environ Earth Sci.* 2020. Vol. 79. P. 133. <https://doi.org/10.1007/s12665-020-8850-7>
134. Kumari M., Rai S. C. Hydrogeochemical evaluation of groundwater quality for drinking and irrigation purposes using water quality index in semi arid region of India. *J Geol Soc India.* 2020. Vol. 95, № 2. P. 159–168. <https://doi.org/10.1007/s12594-020-1405-4>
135. An overview of nitrate sources and operating processes in arid and semiarid aquifer systems / M. Gutiérrez, R. N. Biagioni, M. T. Alarcón-Herrera, B. A. Rivas-Lucero. *Sci Total Environ.* 2018. Vol. 624. P. 1513–1522. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.252
136. Impact of infiltrating irrigation and surface water on a Mediterranean alluvial aquifer in France using stable isotopes and hydrochemistry, in the context of urbanization and climate change / S. Nofal, Y. Travi, A. L. Cognard-Plancq, M. Vincent. *Hydrogeology Journal.* 2019. Vol. 27, № 6. P. 2211–2229. DOI: 10.1007/s10040-019-01989-y
137. Giménez-Forcada E., Vega-Alegre M., Timón-Sánchez S. Characterization of regional cold-hydrothermal inflows enriched in arsenic and associated trace-elements in the southern part of the Duero Basin (Spain), by multivariate statistical analysis. *Sci Total Environ.* 2017. Vol. 593. P. 211–226. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.071
138. Mirčovski V., Gičevski B., Dimov G. Hydrochemical characteristics of the groundwaters in Prilep's part of Pelagonia valley–Republic of Macedonia. *Rudarsko-geološko-naftni zbornik.* 2018. Vol. 33, № 3. P. 111–119. DOI: 10.17794/rgn.2018.3.11
139. Expounding the origin of chromium in groundwater of the Sarigkiol basin, Western Macedonia, Greece: A cohesive statistical approach and hydrochemical study / E. Vasileiou, P. Papazotos, D. Dimitrakopoulos, M. Perraki.

Environ Monit Assess. 2019. Vol. 191, № 8. P. 509. DOI: 10.1007/s10661-019-7655-1

140. Chemical modeling of groundwater quality in the aquifer of Seini town–Someș Plain, Northwestern Romania / T. Dippong et al. *Ecotoxicol environ saf.* 2019. Vol. 168, P. 88–101. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.030

141. Evaluation of geochemical processes and nitrate pollution sources at the Ljubljansko polje aquifer (Slovenia): A stable isotope perspective / N. Ogrinc et al. *Sci total environ.* 2019. Vol. 646. P. 1588–1600. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.245

142. Hydrochemical characterization of arsenic contaminated alluvial aquifers in Eastern Croatia using multivariate statistical techniques and arsenic risk assessment / M. U. Bošnjak et al. *Sci total environ.* 2012. Vol. 420. P. 100–110. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.01.021

143. Changes in the quality of shallow groundwater in agriculturally used catchment in the Wiśnickie Foothills (Southern Poland) / A. Bojarczuk, E. Jelonkiewicz, Ł. Jelonkiewicz, A. Lenart-Boroń. *Archives of Environmental Protection.* 2019. Vol. 45, № 1. P. 19–25. DOI: 10.24425/aep.2019.126420

144. Assessing Groundwater Quality for Multiuse and Geochemical Evolution in the South Banat Area of Serbia, Pannonian Basin / B. Majkić-Dursun, I. Oros, I. Oparušić, A. Petković. *Pol. J. Environ. Stud.* 2019. Vol. 28, № 5. P. 3269–3278. DOI: 10.15244/pjoes/94046

145. Фесенко О. Г. Характеристика нітратного забруднення поверхневих і підземних вод полтавського регіону. *Вісник Полтавської державної аграрної академії.* 2014. № 1. С. 121–124.

146. Бублій Б., Носачова Ю., Зуй О. Моніторингове дослідження вмісту нітратів та нітритів у підземних водах України. *Екологія. Людина. Суспільство* : матеріали XXI Міжнар. наук.-практ. конф., 21-22 трав. 2020 р. Київ, 2020. С. 128–132.

147. Оцінка нітратного забруднення питної води сільських населених пунктів рівненської області / Г. Крупко, І. Суходольська, С. Лико, І. Логвиненко. *Науковий вісник Вінницької академії безперервної освіти. Серія «Екологія. Публічне управління та адміністрування»*. 2023. № 3. С. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.32782/2786-5681-2023-3.16>
148. Лотоцька О., Кондратюк В., Паничев В. Вміст нітратів у воді колодязів Тернопільської області. *Екологічний вісник*. 2018. № 4(110). С. 24–25.
149. Дрикер Е. Карта качества воды Украины – западный регион. *Вода и водоочистные технологии*. 2019. № 2 (92). С. 38–46.
150. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України / за ред. Г. І. Рудька. Київ, Чернівці : Букрек, 2015. 724 с.
151. Council of Europe: European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 1986. 53 p.
152. Сивий М. Ресурси прісних підземних вод Тернопільщини. *Суспільно-географічні чинники розвитку регіонів : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 19–20 квіт. 2018 р. / за ред. Ю. М. Барського, С. О. Пугача*. Луцьк : Волиньполіграф, 2018. С. 98–102.
153. Епідеміологічна оцінка впливу нітратів питної води децентралізованих джерел водопостачання на здоров'я дітей раннього віку у Черкаській області / Ю. Г. Бондаренко, О. С. Джулай, В. М. Рябовол, С. С. Нікітюк. *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 3(92). Р. 38–41. DOI: 10.32402/dovkil2019.03.038
154. Харитонов М. М., Лазарєва О. М., Лемішко С. М. Екологічна оцінка варіабельності вмісту нітратів у овочевих та плодово-ягідних культурах у Дніпропетровській області. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2015. № 3. С. 29–31.

155. Токсичні речовини в харчових продуктах і методи їх визначення : навч. посібник у структурно-логічних схемах / А. А. Дубініна та ін. Харків : ХДУХТ, 2016. 106 с.
156. Миронова А. В. Обережно нітрати!!! *Стандартизація. Сертифікація. Якість*. 2016. № 3. С. 60–61.
157. The nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway in Mammals / J. O. Lundberg et al. *Nitrite and nitrate in human health and disease* / ed. by N. S. Bryan, J. Loscalzo. 2nd ed. New York : Humana Press. 2017. P. 21–31. (Series Nutrition and Health)
158. Nitrate reductase activity of bacteria in saliva of term and preterm infants / J. A. Kanady et al. *Nitric oxide*. 2012. Vol. 27, № 4. P. 193–200. DOI: 10.1016/j.niox.2012.07.004
159. Jensen F. B., Nielsen K. Methemoglobin reductase activity in intact fish red blood cells. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2018. Vol. 216. P. 14–19. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.11.004
160. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health / M. Habermeyer et al. *Mol Nutr Food Res*. 2015. Vol. 59, № 1. P. 106–128. DOI: 10.1002/mnfr.201400286
161. Gaspar J. M., Velloso L. A. Hypoxia Inducible Factor as a Central Regulator of Metabolism - Implications for the Development of Obesity. *Front Neurosci*. 2018. Vol. 12. P. 813. DOI: 10.3389/fnins.2018.00813
162. Mesarwi O. A., Loomba R., Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 199, № 7. P. 830–841. DOI: 10.1164/rccm.201806-1109TR
163. Pathological Impacts of Chronic Hypoxia on Alzheimer's Disease / F. Zhang, L. Niu, S. Li, W. Le. *ACS Chem Neurosci*. 2019. Vol. 10, № 2. P. 902–909. DOI: 10.1021/acchemneuro.8b00442
164. Jensen F. B. The role of nitrite in nitric oxide homeostasis: a comparative perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2009. Vol. 1787, № 7. P. 841–

848. DOI: 10.1016/j.bbabi.2009.02.010

165. Effect of nitrite exposure on haematological status, oxidative stress, immune response and apoptosis in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) / M. Zhang et al. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2020. Vol. 238. P. 108867. DOI: 10.1016/j.cbpc.2020.108867

166. Трахтенберг І. М., Бабієнко В. В. Біологічні наслідки забруднення навколишнього середовища нітритами та нітратами. *Інтегративна антропологія*. 2013. № 1. С. 37–39.

167. The potential human health hazard of nitrates in drinking water: a media discourse analysis in a high-income country / L. Grout et al. *Environ Health*. 2023. Vol. 22, № 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12940-023-00960-5.

168. Бунякіна Н. В., Дрючко О. Г., Бурда А. Ю. Методи кількісного визначення нітратів у питній воді. *XVI Менделєєвські читання : зб. наук. пр. Всеукр. наук.-практ. конф., 14-15 бер. 2023 р. Полтава : ПНПУ, 2023. С. 11–12.*

169. Johnson S. F. Methemoglobinemia: Infants at risk. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2019. Vol. 49, № 3. P. 57–67. DOI: 10.1016/j.cppeds.2019.03.002

170. Fewtrell L. Drinking-water nitrate, methemoglobinemia, and global burden of disease: a discussion. *Environ health perspect*. 2004. Vol. 112, № 14. P. 1371–1374. DOI: 10.1289/ehp.7216

171. Кабакова А. Б., Шульгай О. М., Шульгай А.-М. А. Аліментарна водно-нітратна метгемоглобінемія в дітей Тернопільської області. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12, № 2.1. С. 256–259. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100989

172. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates / E. Makita et al. *Allergol Immunopathol*. 2020. Vol. 48, № 5. P. 490–495. DOI: 10.1016/j.aller.2020.01.007

173. Rigg L., Kesavan A., Patel P. Methemoglobinemia and Chronic Gastrointestinal Symptoms in a Neonate: Diagnostic Considerations. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023. 00099228231161326. DOI: 10.1177/00099228231161326

174. The dose makes the poison: A case report of acquired methemoglobinemia / G. Cannata et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, № 6. P. 1845. DOI: 10.3390/ijerph17061845

175. Nitrates in drinking water and methemoglobin levels in pregnancy: a longitudinal study / D. M. Manassaram et al. *Environ. Health*. 2010. Vol. 9. P. 60. DOI: 10.1186/1476-069X-9-60

176. Fan A. M., Steinberg V. E. Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996. Vol. 23, № 1. P. 35–43. DOI: 10.1006/rtph.1996.0006

177. Association between drinking water nitrate and adverse reproductive outcomes: a systematic PRISMA review / H. S. Clausen et al. *Water*. 2020. Vol. 12, № 8. P. 2287. DOI: 10.3390/w12082287

178. Manassaram D. M., Backer L. C., Moll D. M. A review of nitrates in drinking water: maternal exposure and adverse reproductive and developmental outcomes. *Environ Health Perspect*. 2006. Vol. 114, № 3. P. 320–327. DOI: 10.1289/ehp.8407

179. Nitrate contamination in drinking water and adverse birth outcomes: emerging evidence is concerning for NZ / T. Chambers, N. Wilson, S. Hales, M. Bake. *Public Health Communication Centre* : web-site. 2021. URL: <https://www.phcc.org.nz/briefing/nitrate-contamination-drinking-water-and-adverse-birth-outcomes-emerging-evidence>

180. Prenatal exposure to nitrate from drinking water and markers of fetal growth restriction: a population-based study of nearly one million Danish-born children / V. R. Coffman et al. *Environ Health Perspect*. 2021. Vol. 129, № 2. P. 027002. DOI: 10.1289/EHP7331

181. Nitrate in drinking water during pregnancy and spontaneous preterm birth: a retrospective within-mother analysis in California / A. R. Sherris et al. *Environmental health perspectives*. 2021. Vol. 129, № 5. P. 057001. DOI: 10.1289/EHP8205
182. Mansouri A., Lurie A. A. Methemoglobinemia. *Am J Med Sci*. 1993. Vol. 42, № 1. P. 7–12. DOI: 10.1097/00000441-198505000-00004
183. Senozan N. M. Methemoglobinemia: An illness caused by the ferric state. *J. Chem. Educ.* 1985. Vol. 62, № 3. P. 181. DOI: 10.1021/ed062p181
184. Tarburton J. P., Metcalf W. K. Kinetics of amyl nitrite-induced hemoglobin oxidation in cord and adult blood. *Toxicology*. 1985. Vol. 36, № 1. P. 15–21. DOI: 10.1016/0300-483x(85)90003-4
185. Does the evidence about health risks associated with nitrate ingestion warrant an increase of the nitrate standard for drinking water? / H. J. Van Grinsven, M. H. Ward, N. Benjamin, T. M. De Kok. *Environ Health*. 2006. Vol. 5. P. 26. DOI: 10.1186/1476-069X-5-26
186. Nitrate: an environmental endocrine disruptor? A review of evidence and research needs / R. Poulsen, N. Cedergreen, T. Hayes, M. Hansen. *Environ sci technol*. 2018. Vol. 52, № 7. P. 3869–3887. DOI: 10.1021/acs.est.7b06419
187. Brender J. D., Weyer P. J. Agricultural Compounds in Water and Birth Defects. *Curr Environ Health Rep*. 2016. Vol. 3, № 2. P. 144–152. DOI: 10.1007/s40572-016-0085-0
188. Impact of high drinking water nitrate levels on the endogenous formation of apparent N-nitroso compounds in combination with meat intake in healthy volunteers / S. G. Van Breda et al. *Environ. Health*. 2019. Vol. 18, № 1. P. 87. DOI: 10.1186/s12940-019-0525-z
189. Jakszyn P., González, C. A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2006. Vol. 12, № 27. P. 4296–4303. DOI: 10.3748/wjg.v12.i27.4296

190. Nitrate contamination in drinking water and adverse reproductive and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis / L. Lin et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 563. DOI: 10.1038/s41598-022-27345-x

191. Nitrate contamination in drinking water and colorectal cancer: Exposure assessment and estimated health burden in New Zealand / J. Richards et al. *Environ Research*. 2022. Vol. 204, Pt. C. P. 112322. DOI: 10.1016/j.envres.2021.112322

192. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis / R. Picetti et al. *Environmental Research*. 2022. Vol. 210. P. 112988. DOI: 10.1016/j.envres.2022.112988

193. Song P., Wu L., Guan W. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, № 12. P. 9872–9895. DOI: 10.3390/nu7125505

194. Is dietary nitrate/nitrite exposure a risk factor for development of thyroid abnormality? A systematic review and meta-analysis / Z. Bahadoran et al. *Nitric Oxide*. 2015. Vol. 47. P. 65–76. DOI: 10.1016/j.niox.2015.04.002

195. Consumption of water contaminated by nitrate and its deleterious effects on the human thyroid gland: a review and update / E. García Torres et al. *Int J Environ Health Res*. 2022. Vol. 32, № 5. P. 984–1001. DOI: 10.1080/09603123.2020.1815664

196. Regulation of the Tpo, Tg, Duox2, Pds, and Mct8 genes involved in the synthesis of thyroid hormones after subchronic exposure to sodium nitrate in female Wistar rats / E. Ríos-Sánchez et al. *Environ Toxicol*. 2021. Vol. 36, № 12. P. 2380–2391. DOI: 10.1002/tox.23351

197. Tarkin J. M., Kaski J. C. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. *Cardiovasc drugs ther*. 2016. Vol. 30, № 4. P. 367–378. DOI: 10.1007/s10557-016-6668-z

198. Daiber A., Münzel T. Organic nitrate therapy, nitrate tolerance, and nitrate-induced endothelial dysfunction: emphasis on redox biology and oxidative

stress. *Antioxid redox signal*. 2015. Vol. 23, № 11. P. 899–942. DOI: 10.1089/ars.2015.6376

199. Lee P. M., Gerriets V. Nitrates. *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; July 10, 2023. PMID: 31424733

200. Влияние интоксикации нитритом натрия на активность ферментов антиоксидантной защиты и процессы пероксидации в эритроцитах мыши / И. В. Шугалей, С. Н. Львов, И. В. Целинский, В. И. Баев. *Украинский биохимический журнал*. 1992. Т. 64, № 2. С. 111–114.

201. Степанчук В. В. Вплив нітратів та нітритів на організм людини та тварин (огляд літератури). *Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку* : збірник тез наукових робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 січ. 2017 р. Львів, 2017. С. 101–104.

202. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В. В. Влізло. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.

203. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

204. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. К. Иванова, И. Г. Майорова, В. А. Токарева. *Лабораторное дело*. 1988. № 4. Р. 44–47.

205. Вибрані лекції з лабораторної медицини. Частина 1. Гематологічні дослідження / Л. Є. Лаповець та ін. Львів : Вид-во ФОП Краєвський Р.П., 2014. 342 с.

206. Морфологія клітин крові лабораторних тварин і людини : атлас / В. М. Запорожан та ін. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 118 с.

207. Сучасні класифікації та стандарти лікування внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / за ред. Ю.М. Мостового. 27 вид., змін. Київ: Центр ДЗК, 2020. 799 с.

208. 2012 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories US Environmental Protection Agency. EPA 822-S-12-001 Office of Water U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC Spring 2012. Date of update: April, 2012. 12 p.

209. Москаленко В. М. Біостатистика : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / за ред. В. Ф. Москаленко. -Київ : Книга плюс, 2009. 184 с.

210. Зінькевич Т., Лісовська В., Стасюк В. Застосування величини р-значення р-value при перевірці статистичних гіпотез. *Ринок цінних паперів України*. 2012. № 1-2. С. 89–94.

211. Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів на здоров'я населення при надходженні з питної води. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 2. С. 27–33. DOI: 10.11603/1681-2786.2023.2.14031

212. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. The risk of drinking water with excessive nitrate content by residents of different age categories of the Ternopil region. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 10. P. 364–372. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.10.042.

213. Данчишин М. В. Вплив нітратів питної води на організм споживачів. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 червня 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 125–126.

214. Сучасний стан та якість питної води з систем децентралізованого питного водопостачання у Західному регіоні України / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, О. М. Сопель, Г. А. Крицька, О. Є. Федорів, Н. В. Флекей, К. О. Пашко, О. Є. Копач, Н. А. Мельник, Н. В. Голка, О. М. Смачило. *Вода: гігієна та екологія*. 2019. Т. 7, № 1-4. С. 67–73.

215. Проблеми водопостачання населення в Тернопільській області / В. А. Кондратюк, М. О. Кашуба, О. В. Лотоцька, М. В. Данчишин, І. С. Іщук.

Довкілля та здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 67.

216. Данчишин М. Вплив якості питної води на розвиток захворюваності. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 247.

217. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Вміст нітратів у питній воді з централізованих та децентралізованих джерел водопостачання в Тернопільській області. *Довкілля та здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22-24 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 81–82.

218. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів питної води на здоров'я сільських жителів Тернопільської області. *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку* : матеріали IV наукового симпозіуму з міжнар. участю з громадського здоров'я, 21-23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–26.

219. Лотоцька О. В., Данчишин М. В., Блажкевич Л. Й. Проблеми нітратів у питній воді Тернопільської області. *Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України», 18 Марзєєвські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 жовт. 2022 р. Київ : НАМН ІГЗ, 2022. С. 218–220.

220. Effect of nitrates on the bone marrow of rats / M. V. Danchyshyn, O. V. Lototska. *Ukr Biochem J.* 2022. Vol. 94, № 5. P. 69–76. DOI: 10.15407/ubj94.05.069 (SCOPUS)

221. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни у кістковому мозку білих щурів на тлі вживання питної води з різними концентраціями нітратів. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* :

матеріали наук.-практ. конф. 16 берез. 2022 р. Київ : НМУ імені О. О. Богомольця, 2022. С. 118–120.

222. Данчишин М. В., Лотоцька О. В. Зміни кісткового мозку білих щурів різного віку при вживанні питної води з понаднормовою концентрацією нітратів. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 18–19.

223. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Рівень метгемоглобіну у крові піддослідних тварин при вживанні питної води з різним вмістом нітратів. *Довкілля та здоров'я* : матеріали XXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю присв. 25-річчю Всеукраїнської екологічної ліги, 21-23 квіт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39.

224. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Показники периферичної крові білих щурів різних вікових категорій при вживанні питної води з нітратами. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 берез. 2023 р. Київ : НМУ імені О. О. Богомольця, 2023. С. 131–132.

225. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни показників білкового обміну в організмі щурів за умов споживання питної води з вмістом нітратів та солей жорсткості. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 64–68. DOI: 10.11603/mcsh.2410-681X.2021.i4.12739

226. Данчишин М., Кондратюк Ю. Вплив питної води з різною концентрацією нітратів на вуглеводний обмін піддослідних тварин. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих вчених, 10-12 квіт. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 217.

227. Danchyshyn M.V, Lototska O.V The effect of the administration of sodium nitrite in drinking water on lipid metabolism of white rats. *5th RECOOP International Student Conference And 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference*, 2023 April 20–21. Budapest, 2023. P. 44.

228. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022. Vol. 8, № 1. P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.12924>
229. Данчишин М., Пахульчишин І. Стан системи антиоксидантного захисту в організмі піддослідних тварин при вживанні води з різною концентрацією нітратів. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 170.
230. Лотоцька О. В, Данчишин М. В., Кучер С. В. Вплив питної води з понаднормативним вмістом нітратів на активність амінотрансфераз. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, 12-13 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–25.
231. Данчишин М. Вплив нітратів питної води на рівень амінотрансаміназ у піддослідних тварин. *Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених*, 4-7 квіт. 2023 р. Чернівці, 2023. С. 182.
232. Сердюк А. М. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть. *Гігієнічна наука та практика на рубежі століть* : матеріали XIV з'їзду гігієністів України. Дніпропетровськ : АРТ-ПРЕС, 2004. С. 30–33.
233. Прокопов В. О. Наукові та практичні питання забезпечення населення України якісною питною водою. *Гігієнічна наука та практика на рубежі століть* : матеріали XIV з'їзду гігієністів України. Дніпропетровськ : АРТ-ПРЕС, 2004. Т. 1. С. 30–33.
234. К обоснованию минимально необходимого и максимально допустимого уровней содержания натрия и калия в питьевой воде / В. А. Кондратюк и др. *Гигиена населенных мест* : респ. межвед. сборник. Киев : Здоровье, 1984. С. 72–77.

235. Сучасні проблеми водопостачання населення в Тернопільській області / В. А. Кондратюк та ін. *Гігієна населених місць* : зб. наук. праць. Київ, 2003. Вип. 42. С. 85–88.
236. Медико-токсикологическое изучение поверхностно-активных веществ в связи с проблемой санитарной охраны источников питьевой воды / Н. Г. Щербань и др. *Международный медицинский журнал*. 2013. Т. 19, № 2. С. 116–120.
237. Водні ресурси: використання, охорона, відтворення, управління : підручник для студентів вищих навч. закладів / А. В. Яцик, Ю. М. Грищенко, Л. А. Волкова, І. А. Пашенюк. 2-е вид., допов. та перероб. Київ : Талком, 2014. 405 с.
238. Мокієнко А. В., Ковальчук Л. Й. Обґрунтування досліджень впливу водного фактора на здоров'я населення (огляд літератури). *Гігієна населених місць* : зб. наук. праць. Київ, 2014. Вип. 64. С. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2020.01.048>
239. Гончарук В. В. Наука о воде. Київ : Наук. думка, 2010. 512 с.
240. Вплив стічних вод міст на формування якості водних ресурсів у басейні середнього Дніпра / Т. Л. Сало, А. В. Чернокозинський, М. П. Вашкулат, О. М. Черевко. *Довкілля та здоров'я*. 2008. № 3(46). Р. 76–78.
241. Щербань М. Г. Обґрунтування еколого-гігієнічної концепції санітарної охорони верхів'я трансграничного джерела водопостачання населення. *Довкілля та здоров'я*. 2006. № 2(37). С. 50–54.
242. Василенко С. Л. Экобезопасность водоснабжения: аксиоматика, принципы, системотехника. *Вісник Одеської державної академії будівництва та архітектури*. 2015. Вип. 59. С. 165–171.
243. Ячмінь А. І. Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоמו-експериментальне дослідження) : дис ... д-ра філософії : спец. 14.03.01 / Полтавський державний медичний університет. Полтава, 2022. 188 с.

244. Васюта В. Б., Зельов Р. Я., Омеляненко К. С. Безпека товарів народного споживання як головна проблема сучасного товарознавства. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2022. № 1. С. 178–184. DOI: <https://www.doi.org/10.31891/2307-5740-2022-302-1-30>
245. Бабієнко В. В., Бабиенко В. В. Вплив нітратної інтоксикації на вміст гемоглобіну та метгемоглобіну в крові щурів: експериментальне дослідження. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2013. № 3. С. 61–62.
246. Fossen Johnson S. Methemoglobinemia: Infants at risk. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2019. Vol. 49, № 3. P. 57–67. DOI: 10.1016/j.cppeds.2019.03.002
247. Raubenheimer, K., Bondonno, C., Blekkenhorst, L., Wagner, K.H., Peake, J.M. and Neubauer, O., Effects of dietary nitrate on inflammation and immune function, and implications for cardiovascular health. *Nutrition reviews*. 2019.77(8). pp.584-599.
248. Долوماتов С. И., Шпак В. С. Влияние острой блокады NO-синтаз на деятельность почек белых крыс в условиях нагрузки солевым раствором. *Одеський медичний журнал*. 2007. № 5. С. 10–13.
249. Гунчак В. М., Гуфрій Д. Ф., Скорохід В. Й. Особливості сучасних тлумачень токсикодинаміки нітратно-нітритних інтоксикацій в організмі щурів за умов навантаження його свинцем. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З.Гжицького* : зб. наук. праць. Львів, 2001. Т. 3, № : до 120-річчя від часу заснування ветеринарної школи у Львові. С. 34–38.
250. Метгемоглобінемія як тест ранньої діагностики нітратно-нітритної інтоксикації / Д. Ф. Гуфрій, В. Й. Скорохід, В. М. Гунчак, Р. І. Хомик. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького* : зб. наук. праць. Львів, 2000. В. 1, Ч. I. С. 33–37.

251. Бублій Б., Носачова Ю., Зуй О. Моніторингове дослідження вмісту нітратів та нітритів у підземних водах України. *Екологія. Людина. Суспільство* : матеріали XXI Міжнародної наук.-практ. конф., 21-22 травня 2020 р. Київ, 2020. С 128-132.

252. Кондратюк В. А., Паничев В. О., Лотоцька О. В. Проблеми антропогенного забруднення підземних вод м. Тернополя *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. до 120-річчя з дня народження академіка О.М. Марзеєва. Київ, 2003. Вип. 5. С. 90.

253. Якість питної води в джерелах децентралізованого водопостачання в Тернопільському районі / Є. С. Безрукий, О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, Л. А. Безрука. *Довкілля і здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф., 27-28 трав. 2012 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2012. С. 92.

254. Якість води децентралізованих джерел аграрних територій України / Л. Войтенко та ін. *Проблеми та перспективи розвитку науки на початку третього тисячоліття у країнах Європи та Азії* : матеріали XI Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 30-31 берез. 2015 р. Переяслав-Хмельницький, 2015. С. 21.

255. A National Look at Nitrate Contamination of Ground Water / B. T. Nolan, B. C. Ruddy, K. J. Hitt, D. R. Helse. *Water Conditioning and Purification*. 1998. Vol. 39, № 12. P. 76–79.

256. Distribution of nitrate content in groundwater and evaluation of potential health risks: a case study of rural areas in northern China / W. Feng et al. *Int J environ res public health*. 2020. Vol. 17, № 24. P. 9390. DOI: 10.3390/ijerph17249390

257. Su X., Wang H., Zhang Y. Health risk assessment of nitrate contamination in groundwater: a case study of an agricultural area in Northeast China. *Water resources management*. 2013. Vol. 27, № 8. P. 3025–3034. DOI: 10.1007/s11269-013-0330-3

258. DeSimone L. A. Quality of water from domestic wells in principal aquifers of the United States, 1991–2004. Overview of Major Findings. Virginia : U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey, 2009. 139 p. URL: <http://pubs.usgs.gov/sir/2008/5227/>

259. Моніторинг та еколого-гігієнічна оцінка якості питної води із джерел децентралізованого водопостачання рівненської області за 2004-2015 роки / І. В. Гущук, О. І. Брезецька, В. І. Гущук, Р. Р. Драб. *Довкілля та здоров'я*. 2018. № 1. С. 41-46.

260. Григоренко Л. В., Шевченко О. А. Гігієнічна оцінка неканцерогенного ризику при споживанні питної води. *СЕС. Профілактична медицина*. 2012. № 6. С. 46–50

261. Григоренко Л. В., Шевченко О. А. Оцінка неканцерогенних ризиків внаслідок перорального надходження хімічних речовин з децентралізованих джерел водопостачання. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 25, Кн. 1. С. 113–117.

262. Валерко Р. А. Вміст нітратів у підземних водах та оцінка потенційних ризиків для здоров'я сільського населення Новоград-Волинського району Житомирської області. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія" Екологія"*. 2021. № 25. С. 92–100.

263. Effects of chronic nitrate exposure on the intestinal morphology, immune status, barrier function, and microbiota of juvenile turbot (*Scophthalmus maximus*) / J. Yu et al. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021, Vol. 207. P. 111287. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111287

264. Powlson D. S. et al. When does nitrate become a risk for humans? *J Environ Qual*. 2008. Vol. 37, № 2. P. 291–295. DOI: 10.2134/jeq2007.0177

265. A review of adverse effects and benefits of nitrate and nitrite in drinking water and food on human health / M. Parvizishad, A. Dalvand,

A. H. Mahvi, F. Goodarzi. *Health Scope*. 2017. Vol. 6, № 3. DOI: 10.5812/jhealthscope.14164

266. Гунчак В. М. До токсикології нітратів і нітритів у тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2013. Т. 15, № 3, Ч. 1. С. 62–70.

267. Значення питної води для здоров'я людини у великих містах / Г. І. Архіпова, Т. О. Мудрак, Д. В. Завертана, О. В. Остапець. *Advances in aerospace technology*. 2010. Т. 43, № 2. С. 133–136.

268. Лико Д. В., Гущук І. В. Оцінка ризику для здоров'я сільського населення від впливу факторів середовища життєдіяльності людини (на прикладі Рівненської області). Рівне, 2010. 229 с.

269. Мезенцева Н. І., Батиченко С. П., Мезенцев К. В. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір. Київ : ДП «Прінт Сервіс», 2018. 136 с.

270. Лотоцька-Дудик У. Б., Лотоцька Л. Б., Станько О. М. Медично-гігієнічна оцінка впливу нітратів джерел децентралізованого водопостачання на захворюваність серцево-судинної та системи кровообігу. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 61–67. DOI: 10.25040/aml2020.02-03.061

271. Стахурська І. О., Пришляк А. М. Інтенсивність метгемоглобінутворення у щурів різної статі за умови токсичного ураження натрію нітритом. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 3. С. 128.

272. Brender, J.D. Human health effects of exposure to nitrate, nitrite, and nitrogen dioxide. *Just enough nitrogen: Perspectives on how to get there for regions with too much and too little nitrogen*, 2020. pp.283-294.

273. Верголяс М. Р. Кровь как интегральная система организма. *ScienceRise*. 2016. № 2 (1). Р. 7–11.

274. Порівняльний аналіз активності вільнорадикальних процесів у тканинах щурів різного віку за умов нітритної інтоксикації / П. Г. Лихацький,

Л. С. Фіра, І. І. Медвідь, О. І. Грималюк. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 5-6. С. 20–25.

275. Верголяс М. Р. Еколого-токсикологічний моніторинг стану води різних джерел України : автореф. дис ... д-ра біол. наук : 03.00.16 / Дніпров. нац. ун-т ім. Олеся Гончара. Дніпро, 2019. 43 с.

276. Sodium nitrite-induced hematological and hemorheological changes in rats / Y. Gluhcheva et al. *Series on Biomechanics*. 2012. Vol. 27, № 3-4. P. 53–58.

277. Канунникова Е. В., Борченко Р. В. Исследование эритроцитарной системы периферической крови белых крыс в условиях воздействия оксида азота. *Казанская наука*. 2010. № 8. С. 19–24.

278. Паніна Л. В., Терлецька О. І., Ковальчук С. М. Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2008. № 2. С. 72–76.

279. Physiological effects of some synthetic food colouring additives on rats / Aboel-Zahab et al. *Boll chim farm*. 1997. Vol. 136, № 10. P. 615–627.

280. Evaluation of water polluted with nitrite on egg production and some hematobiochemical parameters in laying hens farms / E. N. Ismail et al. *Assiut Veterinary Medical Journal*. 2020. Vol. 66. P. 12–23. DOI: 10.21608/Avmj.2020.168448.

281. Hassan S. M., Zagloul N. F., El-shamy S. A. Comparative Studies on Turmeric and Vitamin C on Sodium Nitrite treated Rats. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*. 2018. Vol. 56, № 1. P. 56–68. DOI: 10.5455/ajvs.278511

282. Sharma M. K., Sharma H. Evaluation of the Haematological Responses to High Nitrate Exposure in Rabbits. *J Clin Diag Res*. 2012. Vol. 6, № 1. P. 145–149.

283. Григор'єва Л. І., Томілін Ю. А. Екологічна токсикологія та екотоксикологічний контроль : навчальний посібник. Миколаїв, 2015. 240 с.

284. Hypoxic potentiation of nitrite effects in human vessels and platelets / R. F. Dautov et al. *Nitric Oxide*. 2014. Vol. 40. P. 36–44. DOI:

10.1016/j.niox.2014.05.005

285. FOOD preservatives and sport. Sodium nitrite (e250)'s influence on hematometrical parameters of white blood cells and platelets in rats (Original scientific paper) / I. Ivanov, Y. Gluhcheva, E. Petrova, M. Gikova. *Research in kinesiology*. 2016. Vol. 44, № 1. P. 67–70.

286. Forrest D. J. Platelet disorders. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2022. Vol. 15, № 3. P. 138–144. <https://doi.org/10.1177/1755738021996740>

287. Platelets abnormalities in children with iron deficiency anemia / F. M. Fahim et al. *Journal of Current Medical Research and Practice*. 2022. Vol. 7, № 1. P. 22

288. Patel G. R., Prajapati G. R. Platelet Count in Adults with Iron Deficiency Anemia and Its Correlation with Serum Iron Parameters: An Observational Study at a Tertiary Care Center in Northwestern India. *Sch J App Med Sci*. 2022. № 6. P. 910–916. DOI: : 10.36347/sjams.2022.v10i06.009

289. Tavian M., Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol*. 2005. Vol. 49, № 2-3. P. 243–250. DOI: 10.1387/ijdb.041957mt

290. Hirschi K. K. Hemogenic endothelium during development and beyond. *Blood*. 2012. Vol. 119, № 21. P. 4823–4827. DOI: 10.1182/blood-2011-12-353466

291. Travlos G. S. Histopathology of bone marrow. *Toxicologic pathology*. 2006. Vol. 34, № 5. P. 566–598. DOI: 10.1080/01926230600964706

292. Кривецький В. В., Герасимюк І. Є., Кривецька І. І. Морфологічні особливості кісткового мозку щурів при споживанні солей нітратів у підвищених концентраціях. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2019. № 4. С. 6–10. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.18.4.2019.1>

293. Клиническая гематология / под пер. Ш. Берчану; пер. с румын. Бухарест : Медицинское изд-во, 1985. 1221 с.

294. Аналізи: нормативні показники, трактування змін : довідник для студентів та лікарів / уклад.: Ю. М. Мостовой, А. А. Сідоров. Київ : Центр ДЗК, 2016. 96 с.
295. Оцінка токсичного впливу питних вод на організм щурів Wistar / М. Р. Верголяс, І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, В. В. Гончарук. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2016. № 2. С. 52–59.
296. Анализ изменений массы внутренних органов в токсикологическом эксперименте / В. Н. Тихонов, В. К. Шитиков, И. А. Мирошниченко, А. Ф. Ковалев. *Фармакология и токсикология*. 1984. № 5. Р. 113–116.
297. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. Киев : Наукова думка, 1992. 336.
298. Дослідження підгострої токсичності лікарського засобу на основі есенціальних фосфоліпідів / Л. Б. Бондаренко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16, № 4. С. 248–263. DOI: 10.33250/16.04.248
299. Assessment of dietary nitrate intake in humans: a systematic review / A. M. Babateen et al. *Am J Clin Nutr*. 2018. Vol. 108, № 4. Р. 878–888. DOI: 10.1093/ajcn/nqy108
300. Бойчук Т. М., Роговий Ю. Є., Попович Г. Б. Патологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії. Чернівці : Медуніверситет, 2012. 191 с.
301. Мельникова Н. М., Єрмішев О. В. Гепатотоксичні особливості дії цезію хлориду на організм щурів. *Ветеринарна медицина*. 2015. Вип. 101. С. 191–194.
302. Манжалій Е. Г., Мінухін В. В. Роль печінки в детоксикації організму. програми детоксикації : посібник для лікарів та студентів вищих навчальних закладів для впровадження в закладах охорони здоров'я. Київ, 2022. 40 с.

303. Nephroprotective role of bromelain against oxidative injury induced by aluminium in rats / F. M. El-Demerdash, H. H. Baghdadi, N. F. Ghanem, A. B. Al Mhanna. *Environ toxicol pharmacol*. 2020. Vol. 80. P. 103509. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103509
304. Adverse effects of fast green, sodium nitrate and glycine on some physiological parameters / E. G. Helal, A. Almutairi, M. A. Abdelaziz, A. A. Mohamed. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2020. Vol. 80, № 3. P. 964–970.
305. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes / S. Kalende et al. *Toxicology*. 2005. Vol. 211, № 3. P. 197–206. DOI: 10.1016/j.tox.2005.03.007
306. Root extracts of *Saussurea costus* as prospective detoxifying food additive against sodium nitrite toxicity in male rats / S. E. Elshaer et al. *Food Chem Toxicol*. 2022. Vol. 166. P. 113225. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113225
307. Мельниківська Н., Кудря М. Контroversійні питання щодо коморбідної патології: захворювання печінки та щитовидної залози (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2023. № 2. С. 75–80. DOI: 10.21856/j-per.2023.2.09
308. Thyroid stimulating hormone increases hepatic gluconeogenesis via CRT2 / Y. Li et al. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. Vol. 446. P. 70–80. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.015
309. Eshraghian A., Jahromi A. H. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J gastroenterol*. 2014. Vol. 20, № 25. P. 8102. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8102
310. Adams L.A., Angulo P., Lindor K. D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2005. Vol. 172, № 7. P. 899–905. DOI: 10.1503/cmaj.045232
311. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346, № 16. P. 1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775

312. Shelepov V. P., Chekulaev V. A., Pasha-Zade G. R. Factors within the body determining the glycogen reserves in the tissues of rats. *Biomed Sci.* 1991. Vol. 2, № 2. P. 111–120. PMID: 1772967
313. El-Malky W., Khiralla G., Salem S. Nutritional study of some food coloring agents on experimental rats. *International Journal of Nutrition and Food Sciences.* 2014. Vol. 3, № 6. P. 538–544. DOI: 10.11648/j.ijnfs.20140306.18
314. Protective role of Vitamin E pre-treatment on N-nitrosodiethylamine induced oxidative stress in rat liver / A. K. Bansal, M. Bansal, G. Soni, D. Bhatnagar. *Chem Biol Interact.* 2005. Vol. 156, № 2-3. P. 101–111. DOI: 10.1016/j.cbi.2005.08.001
315. Оцінка протеїнсинтезуючої функції печінки за експериментального гепатиту / В. А. Грищенко та ін. *Український біохімічний журнал.* 2011. Т. 83, № 1. С. 63–68.
316. Mamatkulova D. F. Learning relationships between anemia women the Republic Uzbekistan and indicators of serum of protein among women. *Vopr Pitan.* 2010. Vol. 79, № 2. P. 43–46.
317. Старение почек под воздействием тяжелых металлов и других нефротоксичных веществ / С. Мамбеталин и др. *Кацтар-наурыз.* 2015. С. 199–207.
318. Laboratory features of newly diagnosed multiple myeloma patients / A. Hussain et al. *Cureus.* 2019. Vol. 11, № 5. P. e4716. DOI: 10.7759/cureus.4716
319. Plasmodium infection induces dyslipidemia and a hepatic lipogenic state in the host through the inhibition of the AMPK-ACC pathway / G. E. G. Kluck et al. *Scientific reports.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 14695. DOI: 10.1038/s41598-019-51193-x
320. Mechanism of hyperproteinemia-induced blood cell homeostasis imbalance in an animal model / G. Wang et al. *Zoological research.* 2022. Vol. 43, № 3. P. 301–318. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.397

321. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders / J. J. Heindel et al. *Reproductive toxicology*. 2017. Vol. 68. P. 3–33. DOI:10.1016/j.reprotox.2016.10.001
322. Гуца С. Г., Олешко О. Я., Бахолдіна О. І. Експериментальна оцінка впливу мінеральної лікувально-столової води «Поляна квасова 3» на гомеостатичні параметри щурів з моделлю метаболічного синдрому. *Світ наукових досліджень* : матеріали Міжнар. мультидисциплінарної наук. інтернет-конф. Тернопіль : ФОП Шпак В.Б., 2023. Вип. 20. С. 175–178
323. Вплив нітратного та кадмієвого навантаження на білковий та азотовий обмін у молодняку великої рогатої худоби / Б. В. Гутий та ін. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017. Т. 7, № 2. Р. 9–13. DOI: 10.15421/201714
324. Протеїновий обмін та ензимна активність у високопродуктивних молочних корів за метаболічних порушень / І. М. Петрух та ін. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок*. 2019. Вип. 20, № 1. С. 14–20.
325. Kashani K., Rosner M. H., Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J inter med*. 2020. Vol. 72. P. 9–14. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.025
326. Назаренко О. А., Сергеева Т. А., Солдаткін О. П. Креатинин та методи його визначення. *Біотехнологія*. 2009. Т. 2, № 1. Р. 107–116.
327. Фартушна А. М., Костенко В. О. NO-залежні зміни окиснювального метаболізму у тканинах ясен білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію. *Проблеми екології та медицини*. 2012. Т. 16, № 3–4. С. 48–51.
328. Лихацький П. Г., Фіра Л. С., Гонський Я. І. Динаміка змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію на тлі тютюнової інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2 (136). С. 147–152.

329. Макарова М. А., Баранова И. А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 8. С. 69–74. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.69-74

330. High nitrate intake impairs liver functions and morphology in rats; protective effects of α -tocopherol / R. Ogur et al. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005. Vol. 20, № 1. С. 161–166. DOI: 10.1016/j.etap.2004.12.051

331. Experimental studies on effect of sodium fluoride and nitrate on biochemical parameters in rats / D. Zabulyte et al. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2007. Vol. 51, № 1. P. 79–82.

332. The Association between Dietary Nitrate Intake and Alanine Transaminase in Adolescent Girls / Z. Darabi, G. A. Ferns, M. Ghayour-Mobarhan, S. S. Khayyatzadeh. *J Environ Health Sustain Dev*. 2022. Vol. 7, № 3. P. 1767–1772. DOI:10.18502/jehsd.v7i3.10727

333. Гутий Б. В. Вплив нітрату натрію в токсичній дозі на перекисне окиснення ліпідів. Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Ґжицького. Львів, 2005. Т. 7, № 2, Ч. 1. С. 16–19.

334. Проданчук Г. Н., Балан Г. М. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации лечения. *Современные проблемы токсикологии*. 2007. № 1. С. 37–45.

335. Лихацький П. Г., Фіра Л. С., Підгірний В. В. Динаміка активності вільнорадикальних процесів в органах щурів різних вікових груп після інтоксикації нітритом натрію. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2014. № 3. С. 139–145.

336. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев та ін. *Сучасні проблеми токсикології*. 2002. № 3. С. 24–31.

337. Ceruloplasmin and hypoferrremia: studies in burn and non-burn trauma patients / M. A. Dubick, J. L., Barr C. L. Keen, J. L. Atkins. *Antioxidants*. 2015.

Vol. 4, № 1. С. 153–169. PMID: 26785343

338. Денисенко С. В., Костенко В. А. Изменения продукции активных форм кислорода в семенниках белых крыс в условиях хронической интоксикации нитратом натрия. *Сучасні проблеми токсикології*. 2002. № 4. С. 44–45.

339. Фіра Л. С., Гонський Я. Метаболічні порушення в організмі тварин, уражених нітритом натрію. *Медична хімія*. 2003. Т. 5, № 3. С. 64–67.

340. Чубар О. М. Стан ферментативної ланки антиоксидантної системи печінки перепелів за умов гіпоксичного стресу. *Вісник ДАУ*. 2007. № 2. С. 242–248.

341. Акимов О. Е, Ковалёва И. А., Костенко В. А. Влияние энтеросорбентов на метаболизм аргинина и процессы пероксидного окисления липидов в крови крыс в условиях хронической сочетанной интоксикации нитратом и фторидом натрия. *Наука о жизни и здоровье*. 2016. № 3. С. 37–41.

342. Куліцька М. І. Динаміка метаболічних змін в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 4, Т. 2. С. 168–171.

343. Салига Н. О. Показники антиоксидантної системи щурів, уражених нітритом натрію та їх корекція L-глутаміновою кислотою. *Світ медицини та біології*. 2016. № 2. С. 145–148.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Водно-нітратна метгемоглобінемія в Тернопільській області / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, В. О. Паничев, Ю. Г. Дементьєв, О. О. Савка. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 43–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525606>
2. Сучасний стан та якість питної води з систем децентралізованого питного водопостачання у Західному регіоні України / О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, М. В. Данчишин, О. М. Сопель, Г. А. Крицька, О. Є. Федорів, Н. В. Флекей, К. О. Пашко, О. Є. Копач, Н. А. Мельник, Н. В. Голка, О. М. Смачило. *Вода: гігієна та екологія*. 2019. Т. 7, № 1-4. С. 67–73.
3. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни показників білкового обміну в організмі щурів за умов споживання питної води з вмістом нітратів та солей жорсткості. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 64–68. DOI: [10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12739](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12739)
4. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022. Vol. 8, № 1. P. 67–73. DOI: [10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.12924](https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.12924)
5. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Effect of nitrates on the bone marrow of rats. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94, № 5. P. 69–76. DOI: [10.15407/ubj94.05.069](https://doi.org/10.15407/ubj94.05.069) (**SCOPUS**)
6. Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів на здоров'я населення при надходженні з питної води. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 2. С. 27–33. DOI: [10.11603/1681-2786.2023.2.14031](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2023.2.14031)

7. Danchyshyn M. V., Lototska O. V. The risk of drinking water with excessive nitrate content by residents of different age categories of the Ternopil region. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 10. P. 364–372. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.10.042.

8. Проблеми водопостачання населення в Тернопільській області / В. А. Кондратюк, М. О. Кашуба, О. В. Лотоцька, М. В. Данчишин, І. С. Іщук. *Довкілля та здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 67.

9. Данчишин М. Вплив якості питної води на розвиток захворюваності. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 247.

10. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Вміст нітратів у питній воді з централізованих та децентралізованих джерел водопостачання в Тернопільській області. *Довкілля та здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22-24 квіт. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 81–82.

11. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Зміни у кістковому мозку білих щурів на тлі вживання питної води з різними концентраціями нітратів. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : матеріали наук.-практ. конф., 16 берез. 2022 р. Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2022. С. 118–120

12. Данчишин М. В., Пахульчишин І. Стан системи антиоксидантного захисту в організмі піддослідних тварин при вживанні води з різною концентрацією нітратів. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 170.

13. Лотоцька О. В., Данчишин М. В. Рівень метгемоглобіну у крові піддослідних тварин при вживанні питної води з різним вмістом нітратів.

Довкілля та здоров'я : матеріали XXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 25-річчю Всеукраїнської екологічної ліги, 21-23 квіт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39.

14. Лотоцька О. В, Данчишин М. В. Оцінка впливу нітратів питної води на здоров'я сільських жителів Тернопільської області. *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку* : матеріали IV наукового симпозіуму з міжнар. участю з громадського здоров'я, 21-23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–26.

15. Лотоцька О. В, Данчишин М. В., Кучер С. В. Вплив питної води з понаднормативним вмістом нітратів на активність амінотрансфераз. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 12–13 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 24–25.

16. Лотоцька О. В, Данчишин М. В, Блажкевич Л. Й. Проблеми нітратів у питній воді Тернопільської області. *Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України : 18 Марзєєвські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 жовт. 2022 р. Київ : НАМН ІГЗ, 2022. С. 218–220.

17. Данчишин М. В., Лотоцька О. В. Зміни кісткового мозку білих щурів різного віку при вживанні питної води з понаднормовою концентрацією нітратів. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали наук.-практ. конф., 26-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 18–19.

18. Лотоцька О. В, Данчишин М. В. Показники периферичної крові білих щурів різних вікових категорій при вживанні питної води з нітратами. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 берез. 2023 р. Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2023. С. 131–132.

19. Данчишин М. Вплив нітратів питної води на рівень амінотрансаміназ у піддослідних тварин. *Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених*, 4–7 квітня 2023 р. Чернівці, 2023 р. С. 182.

20. Данчишин М., Кондратюк Ю. Вплив питної води з різною концентрацією нітратів на вуглеводний обмін піддослідних тварин. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих вчених, 10-12 квіт. 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 217.

21. Danchyshyn M.V, Lototska O.V The effect of the administration of sodium nitrite in drinking water on lipid metabolism of white rats. *5th RECOOP International Student Conference And 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference*, 2023 April 20–21. Budapest, 2023. P. 44.

22. Данчишин М. В. Вплив нітратів питної води на організм споживачів. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 червня 2023 р. Тернопіль : ТНМУ, 2023. С. 125–126.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Науково-практична конференція «Довкілля та здоров'я» (м. Тернопіль, 25-26 квітня 2019 року) *(публікація)*;
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 року) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля та здоров'я» (м. Тернопіль, 22-24 квітня 2021 року) *(публікація)*;
- Науково-практична конференція «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (м. Київ, 16 березня 2022 року) *(публікація)*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 року) *(публікація)*;
- XXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля та здоров'я», присвячена 25-и річчю Всеукраїнської екологічної ліги (м. Тернопіль, 21-23 квітня 2022 року) *(усна доповідь та публікація)*;
- XXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля та здоров'я», присвячена 25-и річчю Всеукраїнської екологічної ліги (м. Тернопіль, 21-23 квітня 2022 року) *(публікація)*;
- IV науковий симпозіум з міжнародною участю з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики в умовах глобалізації суспільства та перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 21-23 вересня 2022 року) *(усна доповідь та публікація)*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 12-13 жовтня 2022 року) *(публікація)*;

- Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України». 18 Марзеєвські читання (м. Київ, 20-21 жовтня 2022 року) (*публікація*);
- Науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26 -28 жовтня 2022 року) (*усна доповідь та публікація*);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (м. Київ, 15 березня 2023 року) (*публікація*);
- XXVII конгрес студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 року) (*публікація*);
- 5th RECOOP International Student Conference And 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference (Budapest, April 20–21, 2023) (*усна доповідь та публікація*);
- Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 року). (*стендова доповідь та публікація*).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України

д-р мед. наук, проф. А.Г. Шульгай



2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою.

2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри загальної гігієни та екології Данчишин М.В.

3. **Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Данчишин М.В. "Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою", які представлені у наступній роботі:

- Effect of nitrates on the bone marrow of rats / Danchyshyn M. V., Lototska O. V. Ukr. Biochem. J. 2022; Volume 94, Issue 5, Sep-Oct, pp. 69-76;
- Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration / M.V. Danchyshyn, O.V. Lototska. International Journal of Medicine and Medical Research 2022, Volume 8, Issue 1, p. 67-73.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної гігієни та екології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

5. **Результати впровадження:** Застосування результатів досліджень Данчишин М.В. дозволить поглибити знання студентів про вплив різної концентрації нітратів у питній воді на організм.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

7. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.

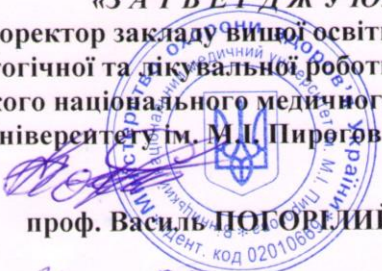
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри загальної гігієни та екології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, професор

М. О. Кашуба

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної та дієвальної роботи
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова


 проф. Василь ПОГОВІЛИЙ

« 31 » 05 2023 р.

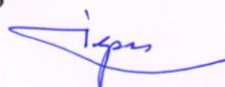
А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Експериментальне дослідження впливу нітратів на показники антиоксидантного захисту за умов надходження їх з питною водою.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Автор: аспірантка кафедри загальної гігієни та екології Данчишин М.В.)
3. **Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Данчишин М.В. “Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою”, які представлені у наступній роботі:
 - Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration / M.V. Danchyshyn, O.V. Lototska. International Journal of Medicine and Medical Research 2022, Volume 8, Issue 1, p. 67-73.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
5. **Форма впровадження:** В навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять з розділу “Комунальна гігієна”) та наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.
7. **Ефективність впровадження:** Застосування результатів досліджень Данчишин М.В. дозволяє поглибити знання студентів про вплив різної концентрації нітратів у питній воді на показники антиоксидантної системи.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Матеріали досліджень та результати їх впровадження** розглянуто на засіданні кафедри гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 12.06.2022 р. (протокол № 14).

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
 загальної гігієни та екології
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор



Ігор СЕРГЕТА

ДОДАТОК В.3

«З а т в е р д ж у ю»
 Проректор з наукової роботи та
 інновацій НМУ імені О.О. Богомольця
 професор Сергій Земсков
 _____ 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи Данчишин М.В. «Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою» у навчальний процес кафедри гігієни та екології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

1. **Пропозиція для впровадження:** вплив різної концентрації нітратів у питній воді на показники кісткового мозку.
2. **Установа – розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри загальної гігієни та екології Данчишин Мар'яна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Данчишин М.В. «Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою», які представлені у наступній роботі: Danchyshyn M. V. Effect of nitrates on the bone marrow of rats / M. V. Danchyshyn, O. V. Lototska//Ukr. Biochem. J. – 2022. – Volume 94, Issue 5. – pp. 69-76.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гігієни та екології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.
5. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Данчишин М.В. дозволить поглибити знання студентів про вплив різної концентрації нітратів у питній воді на морфологічні зміни кісткового мозку.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Матеріали дисертаційної роботи Данчишин М.В. та їх впровадження у навчальний процес** розглянуті на засіданні кафедри гігієни та екології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця 18.05.2023 р. (протокол № 21).

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри гігієни та екології № 3,
 д. мед. н., професор



С.І. Гаркавий

Доцент кафедри, к. мед. н.



О.С. Кучеренко

Доцент кафедри, к. мед. н.

О.В. Швагер

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Харківського
національного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України, д-р
мед. наук, проф. В. В. М'ясоєдов



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** зміни показників системи антиоксидантного захисту при вживанні питної води з різною концентрацією нітратів.
2. **Установа – розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри загальної гігієни та екології Данчишин Мар'яна Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Данчишин М. В. “Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою”, які представлені у наступній роботі:
Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration / M. V. Danchyshyn, O. V. Lototska++ // International Journal of Medicine and Medical Research – 2022. - Volume 8, Issue 1. - p. 67-73.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету.
5. **Результати впровадження:** Застосування результатів досліджень Данчишин М.В. дозволить поглибити знання студентів про вплив різної концентрації нітратів у питній воді на показники системи антиоксидантного захисту в організмі піддослідних щурів різного віку.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гігієни та екології № 1
Харківського національного
медичного університету,
д-р мед. наук, професор

В. О. Коробчанський

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.Г. Шульгай

17 травня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** експериментальне дослідження впливу нітратів на показники антиоксидантного захисту за умов надходження їх з питною водою.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри загальної гігієни та екології Данчишин М.В.
3. **Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Данчишин М.В. "Експериментальне дослідження впливу нітратів на організм щурів різного віку за умов надходження їх з питною водою", які представлені у наступній роботі:
 - Antioxidant protection in white rats on the background of drinking water use with excessive nitrate concentration / M.V. Danchyshyn, O.V. Lototska. International Journal of Medicine and Medical Research 2022, Volume 8, Issue 1, p. 67-73.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Результати впровадження:** Застосування результатів досліджень Данчишин М.В. дозволить поглибити знання студентів про вплив різної концентрації нітратів у питній воді на показники антиоксидантної системи.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, професор

О. В. Денефіль