

# ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ПРЕКУРСОРОВ

И.М. Трахтенберг<sup>1</sup>, В.В. Бабенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт медицины труда НАМНУ», 01033, г. Киев, Украина  
<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, Украина

**Ц**елью настоящей работы была оценка влияния прекурсоров оксида азота (NO) на состояние основных регуляторных систем организма. Показано, что введение нитрата натрия в субтоксических дозах приводит к достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению в крови содержания метгемоглобина, при этом более выраженный прирост показателя наблюдается на фоне блокады аргинин-зависимого пути продукции NO.

Увеличение количества аргинина (основного прекурсора NO) в рационе животных позволило значительно снизить продукцию метгемоглобина. Данные изменения тесно коррелировали с содержанием нитратов и нитритов в плазме крови экспериментальных животных (соответственно  $r = 0,74$  и  $0,77$ ). Установлено, что в условиях ингибирования NO-синтазы наблюдаются нарушения тканевого дыхания, возникновение некомпенсированного метаболического ацидоза, ускорение свободно-радикальных процессов. Обсуждается целесообразность пересмотра существующих гигиенических нормативов безопасного потребления нитратов и нитритов с пищей и питьевой водой.

**Ключевые слова:** донозологическая диагностика, нитраты, оксид азота, гигиена, токсикология.

**Введение.** При всех патологических процессах возникает нарушение регуляции метаболизма и функции соответствующих органов и систем организма [1, 2]. При этом существует достаточно большое число различных форм патологии, в которых такая дисрегуляция является не конечным результатом процесса, а его причиной. Такие формы патологии могут возникать на всех структурно-функциональных уровнях организма: от молекулярного до высших системных отношений. Все они объединяются термином «дисрегуляционная патология». До недавнего времени концепция дисрегуляционной патологии преимущественно рассматривалась через призму нейрофизиологии и клинической гематологии [1–4], однако, данный подход представляется весьма перспективным при оценке функциональных резервов организма в рамках так называемой донозологической диагностики [5, 6].

В основе методологии донозологической диагностики лежат подходы, позволяющие оценивать нарушения адаптационных процессов задолго до развития заболеваний при условии применения неинвазивных, нетравматичных и малозатратных методов. В настоящее время единая методология донозологической диагностики с позиций социально-гигиенического мониторинга и экологической эпидемиологии отсутствует.

Одним из проявлений неблагоприятного воздействия челове-

ка на окружающую среду является его загрязнение нитритами и нитратами [7–11]. Это является следствием интенсификации современного сельского хозяйства, несовершенства очистных сооружений крупных населенных пунктов, нарушением технологии хранения и использования азотсодержащих минеральных удобрений, загрязнения атмосферного воздуха оксидами азота и т.п. Рост содержания нитритов и нитратов в воде, воздухе и биосистемах в целом приводит к увеличению поступления их в организм человека.

Сегодня гигиеническое нормирование нитритов и нитратов опирается на представление о возможности их токсического действия [7]. Особенно уязвимы к токсическому действию нитратов и нитритов, которые являются продуктом их восстановления, дети, беременные, больные хронической патологией органов кровообращения, нервной системы, кардиореспираторной системы. Так, по оценкам экспертов ВОЗ [8], в развитых странах человек в сутки получает с пищей и питьем до 400 мг нитрат-иона. Между тем известно, что производимая организмом окись азота в итоге окисляется до нитрат-иона, количество которого сравнимо с приведенной цифрой. Это подтверждается тем, что при отсутствии внешних источников нитрат-иона его обнаруживают в моче [7, 9, 10], причем это его повышенное выделение может быть вызвано

**Трахтенберг Исаак Михайлович (Trakhtenberg Isaac Mykhajlovich)**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, заведующий лабораторией промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ в Институте медицины труда НАМН Украины, г.Киев, Украина, isaactrachtenberg@gmail.com

**Бабенко Владимир Владимирович (Babienko Volodymyr Volodymyrovich)**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены и медицинской экологии Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина, v\_babienko@ukr.net

теми или иными заболеваниями [7].

Таким образом, требуется более глубокий анализ роли нитрат-иона в организме. Это, конечно, не распространяется на случаи острого отравления нитратами. Последняя ситуация особенно часто возникает при неумеренном употреблении овощей и фруктов, обработанных повышенными количествами нитрата [10–12]. Впрочем, существуют сообщения о возможности поступления нитратов в значительном количестве с продуктами питания, в том числе с медом [13], молоком [14] и т.п.

Продукты метаболизма нитрат-иона вызывают превращение гемоглобина в неспособный к связыванию с кислородом метгемоглобин, что вызывает гемическую гипоксию. Единичные сообщения некоторых авторов о кардиопротективном действии неорганических нитратов пищевого происхождения большинством современных исследователей считают спекулятивными [7, 10, 12]. Другим важным аспектом биологического действия нитратов является возможность их превращения в организме в нитрозамины, которые являются мощными канцерогенами [7, 15, 16].

Между тем в последние годы появились новые представления о роли оксида азота, в который при определенных условиях могут метаболизироваться нитраты, после восстановления до нитритов [17]. Присуждение Нобелевской премии по медицине в 1998 г. группе авторов (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro и Ferid Murad), опубликовавших результаты исследований в работе «Моноксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе», стало свидетельством важности этой молекулы для организма. Биологическая роль оксида азота не ограничивается его участием в регуляции сосудистого тонуса. Сегодня известно, что NO, который синтезируется в макрофагах и моноцитах, обеспечивает их цитотоксическую и цитостатическую активность в отношении чужеродных клеток, в том числе и к микробным [18, 19], активирует Т-лимфоциты и синтез иммуноглобулина Е. Оксид азота синтезируется в эндотелиальных клетках и является вазодилататором, антиагрегантом тромбоцитов и эритроцитов, ингибирует тромбообразование [18]. Наконец, NO синтезируется в клетках нервной системы и выполняет роль медиатора межнейронных коммуникаций, синаптической пластичности и памяти, а также фактора релаксации гладких мышц пищеварительного тракта, бронхов и др. [18]

В последнее десятилетие все больше исследователей [18–20] склоняются рассматривать NO как универсальную регуляторную молекулу, которая обеспечивает оптимальный уровень адаптации организма к условиям окружающей среды. Нарушение эндогенного синтеза NO, избыточное поступление его экзогенных прекурсоров вызывает дисрегуляторные сдвиги, которые проявляются как на субклеточном, так и на организменном уровне [18, 19]. Неблагоприятные дисрегуляторные эффекты касаются нарушений роста, метаболических сдвигов, нарушений иммунореактивности.

Некоторые авторы считают, что в регуляции активности NO в организме значительную роль играют бактерии желудочно-кишечного тракта. Их исследования показали, что только лактобациллы и бифидобактерии могут существенно увеличивать образования NO из нитритов, но не из нитратов, тогда как кишечная палочка, бактероиды и *Cl. difficile* таких способностей не имеют. В связи с широким распространением применения пробиотиков и пребиотиков в профилактических целях представляет значительный интерес вопрос, как эти лекарственные средства влия-

ют на эндогенный синтез NO и общее состояние регуляторных механизмов [18].

Установлено, что NO может вызвать образование нитрозосоединений с белками, содержащими тиоловые группы, и таким образом влиять на активность восстановительно-окислительных процессов. Кроме того, процессы S-нитролизации рассматривают как один из механизмов депонирования NO в организм [18, 19].

Другим вероятным механизмом дисрегуляторных оползней выступает способность NO влиять на синтез биорегуляторных субстанций, в том числе катехоламинов [17]. Таким образом, хроническое воздействие субтоксических доз нитратов может привести к существенным сдвигам в различных системах организма, обеспечивающих его адаптивные способности, и, следовательно, уменьшать его устойчивость к другим неблагоприятным факторам внешней среды. Несмотря на то, что изолированное действие опасного фактора является относительно редким явлением и в практике гигиены труда и промышленной токсикологии специалисты в основном имеют дело с комбинацией химических, физических, биологических и информационных факторов, целесообразным было бы исследовать уровень рисков для здоровья лиц, имеющих профессиональный контакт с субтоксическими концентрациями нитратов и нитритов.

В связи с вышесказанным *целью настоящей работы* была оценка влияния прекурсоров оксида азота (NO) на состояние основных регуляторных систем организма.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты на животных были проведены в соответствии с национальными и международными правилами правилами гуманного обращения с животными. В лабораторном эксперименте на взрослых нелинейных белых крысах одинакового возраста (5 недель) были оценены особенности влияния экзогенных нитратов и нитритов на организм в условиях дефицитного и избыточного эндогенного синтеза NO. Проведено три серии экспериментальных опытов. Численность животных в каждой группе – 10 самок и 10 самцов. Для блокады эндогенного синтеза из аргинина во II группе был использован блокатор NO-синтазы N-нитро – L-аргинин в дозе 35 мг/кг массы тела. Для индукции синтеза NO рацион крыс серии III искусственно обогащали аргинином в дозе 50 мг/кг массы тела. За неделю до начала эксперимента из рациона животных исключали овощи, как потенциальный источник нитратов и нитритов, и продукты, богатые аргинином. Животные I серии получали обычную питьевую воду (контроль), животные II и III серии получали питьевую воду с содержанием нитрата натрия в концентрации 50 мг/л.

Умерщвление животных производили на 7-й день эксперимента путем декапитации предварительно наркотизированных животных (барбитал внутривенно в дозе 1,50 мг/кг). После умерщвления оценивали содержание NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, метгемоглобина в крови. Биохимические показатели плазмы крови (концентрация нитритов, нитратов) и в моче (концентрация нитритов, нитратов) исследовались по стандартным методикам с помощью ИФА («Хема», Россия).

Оценивали КОС артериальной крови у двух групп животных. Исследовали актуальную кислотность крови (pH), напряжение CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>), содержание гидрокарбоната (HCO<sub>3</sub>), дефицит буферных оснований (BE), парциальное давление кислорода (pO<sub>2</sub>) и сатурацию (SO<sub>2</sub>) артериальной крови с помощью газоанализатора

ABL-50 («Radiometr», Дания).

Статистическую обработку проводили методами дисперсионного и корреляционного анализа с применением программного обеспечения Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США).

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты исследований показали, что введение нитрата натрия в субтоксических дозах уже через одну неделю привело к достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению в крови содержания метгемоглобина (табл.), при этом более выраженный прирост показателя (до  $1,97 \pm 0,19\%$ ) наблюдался во II группе животных со сниженной продукцией NO.

Таблица

**Биохимические показатели при влиянии субтоксических концентраций нитрата натрия**

Показатели	I группа	II группа	III группа
Метгемоглобин, %	1,55±0,15	1,97±0,19*	1,79±0,14
Нитраты, мкмоль/л	5,2±0,2	4,9±0,2	5,6±0,3
Нитриты, мкмоль/л	5,9±0,1	6,2±0,1	6,4±0,1*

\* Различия с контролем статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Известно, что применение ингибиторов NO-синтазы ведет к снижению инотропной функции сердца и уменьшению кислородной емкости крови. По-видимому, введение нитратов в субтоксических дозах усугубляет данные изменения. Данная модификация функционального состояния гемоглобина в свою очередь может привести к нарушениям периферических механизмов нейрогормональной регуляции [17, 19].

Некоторое снижение уровня нитрит-иона в плазме крови животных II группы может объясняться переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный [7].

С другой стороны, увеличение количества аргинина (основного прекурсора NO) в рационе животных позволило значительно снизить продукцию метгемоглобина. Следует отметить, что данные изменения тесно коррелировали с содержанием нитратов и нитритов в плазме крови экспериментальных животных (соответственно  $r = 0,74$  и  $0,77$ ).

Кроме того, в условиях ингибирования NO-синтазы неминуемо активируются прооксидантные процессы, что может вести к нарушениям тканевого дыхания, возникновению некомпенсированного метаболического ацидоза, ускорение свободно-ради-

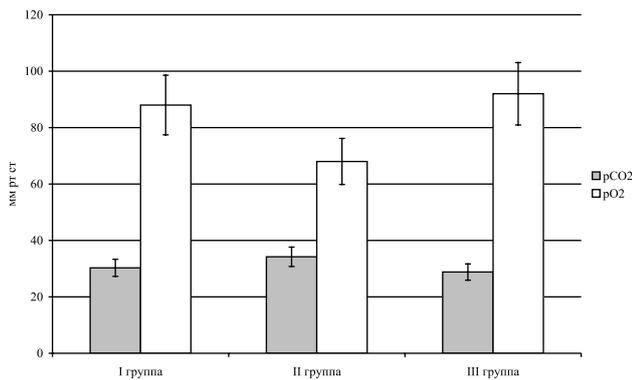


Рис. Состояние КЩР у экспериментальных животных в различных группах сравнения.

кальных процессов. Подтверждением этому являются результаты изучения кислотно-щелочного равновесия (рис.) в экспериментальных группах.

**Заключение.** Приведенные данные свидетельствуют о том, что существующая методология гигиенического нормирования не исключает поиска новых подходов к установлению уровней

безопасного воздействия экзогенных факторов на организм [14]. Современные патофизиологические концепции, основанные на результатах исследований многих отечественных и зарубежных специалистов по проблеме биологических последствий загрязнения окружающей среды нитритами и нитратами, особенно в отношении воздействия малых, субтоксичных доз, требуют пересмотра существующих нормативов безопасного потребления нитратов и нитритов с пищей и питьевой водой. Впрочем, этот шаг требует взвешенного отношения и серьезной экспериментальной работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе / Г.Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009 – Т. 109, № 1. – С. 4–9.
2. Дизрегуляторная патология: [Рук. для врачей и биологов]. / Г.Н. Крыжановский и др. – М.: Медицина, 2002. – 630 с.
3. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. / Г.Н. Крыжановский М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 253 с.
4. Дизрегуляторная патология системы крови. / Ред. Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2009. – 432 с.
5. Баевский Р.М. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья. / Баевский Р.М., Берсенева А.П. // Валеология, диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб.: Наука, 1993. – С. 33–47.
6. Грибан В. Г. Валеология / В.Г. Грибан. – Киев: Центр навчальної літератури, 2005. – 256 с.
7. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях: Очерки токсикологии. / И.М. Трахтенберг. – Київ: Наукова думка, 2000. – 368 с.
8. Accounting for water quality in monitoring access to safe drinking-water as part of the Millennium Development Goals: lessons from five countries. / Bain R.E., Gundry S.W., Wright J.A. et al. // Bull World Health Organ. – 2012. – Vol. 90(3) – P. 228–235A.
9. Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. 2004. – № 6. – С. 26–31.
10. Ополь Н.И. Гигиеническая оценка суммарного поступления нитратов в организм человека с продуктами питания и водой: Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук / Н.И. Ополь. – М., 1990. – 34 с.
11. Чупяквичене Э.С. Как уменьшить содержание нитратов и нитритов в овощах / Э.С. Чупяквичене // Гигиена и санитария. – 1988. – №3. – С. 18.
12. Цыганенко О.И. О путях снижения содержания нитратов в продуктах питания

13. Тулунов В.П. Токсико-гигиеническая оценка нитратов в пищевых продуктах / В.П. Тулунов, Е.И. Приходько, Э. Фомиченко // Вопросы питания, 2001. – № 2. – С. 32–34.
14. Митченков В.Т. Токсиколого-гигиеническая оценка нитратно-нитритной нагрузки на организм человека и методические основы ее профилактики: Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. / В.Т. Митченков. – М., 1992. – 41 с.
15. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. / Keszei A.P., Goldbohm R.A., Schouten L.J. et al. // Am J Clin Nutr. – 2013 – Vol. 97(1) – P. 135–146.
16. Экспериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів із їх хімічних попередників / Черниченко І.О., Соверткова Л.С., Баленко

17. Ignarro L.J. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro NY., Academic Press; 2 ed. – 2009. – 845 p.
18. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота. / Н.А. Виноградов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. VII, №2. – С. 6–11.
19. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине. / Реутов В.П., Гоженко А.И., Сорокина Е.Г. и др. Одесса, 2005 – 105 с.

## REFERENCES:

1. Kryzhanovskiy G.N. Dizregulyatsionnaya Pathology and integration in the nervous system / GN Kryzhanovskiy // Journal of Neurology and Psychiatry after S.S. Korsakov - 2009 – Vol. 109, № 1 – P. 4-9 [Russian]
2. Disregulation pathology [Manual for physicians and biologists]. / Kryzhanovskiy GN, etc. - M.: Medicine, 2002. - 630 p. [Russian]
3. Kryzhanovskiy G.N. Fundamentals of general pathophysiology. / GN Kryzhanovskiy Moscow: Medical Information Agency, 2011. - 253 p. [Russian]
4. Disregulation pathology of the blood. / Ed.: ED Goldberg, G.N. Kryzhanovskiy. - M.: MIA, 2009. - 432 p. [Russian]
5. Baevskiy R.M. Prenosological diagnosis in the evaluation of health status. / Baevskiy RM, Berseneva AP // Valeology, diagnostics, tools and practices for health. – SPb.: Science, 1993. – P. 33-47 [Russian]
6. Griban Valeologiya VG / VG Griban - K.: Center navchalnoi literaturi, 2005. - 256. [Ukrainian]
7. Trachtenberg IM Book about poisons and poisoning: Essays toxicology. / IM Trachtenberg-K. Naukova Dumka, 2000. -368 p. [Russian]
8. Accounting for water quality in monitoring access to safe drinking-water as part of the Millennium Development Goals: lessons from five countries. / Bain RE, Gundry SW, Wright JA [et al.] // Bull World Health Organ. - 2012 - Vol. 90 (3) - P. 228-235A

9. Rевич B.A. Biomonitoring of toxic substances in the body / BA Rевич // Hygiene and Sanitation. 2004. - № 6. - P.26-31. [Russian]
10. Opopol N.I. Hygienic assessment of the total intake of nitrates in the human body with food and water: Author. diss. on competition. exercises. step. Doctor. honey. Science / N. Opopol - Moscow, 1990. – 34 p. [Russian]
11. Chyapkyavichene E.S. How to reduce the levels of nitrate and nitrite in vegetables / ES Chyapkyavichene // Hygiene and Sanitation. -1988. - № 3. – P. 18 [Russian]
12. Tsyganenko, OI Ways to reduce nitrate levels in food / O. Tsyganenko, NB Rymar-Shcherbina // Hygiene and Sanitation. 1991. - № 5. - S. 38-42. [Russian]

13. Sheepskins V.P. Toxic-hygienic assessment of nitrates in food / VP Sheepskins, EI Prikhodko, E. Fomichenko // Nutrition. 2001. - № 2. - S. 32-34. [Russian]
14. Mitchenkov V.T. Toxicological and hygienic evaluation of nitrate-nitrite stress on the human body and methodological basis for its prevention: Author. diss. on competition. exercises. step. Doctor. med. sc. / VT Mitchenkov M., 1992. - 41 p. [Russian]
15. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. / Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2013 - Vol. 97 (1) - P. 135-146
16. Experimental study on clinical

parameter of the synthesis of carcinogenic N-nitrosamines and their chemical precursors / Chernichenko I.O., Sovertkova L.S., Balenko NV Kondratenko O.C. // Hygiene of Residential Areas. The proceedings of the researches – 2005- issue 45. - P. 169-174.

[Ukrainian]  
**17. Ignarro L.J.** Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro NY., Academic Press; 2 ed. - 2009 - 845 p.  
**18. Vinogradov N.A.** The many faces of nitric oxide. / NA Grapes // Russian Journal of

Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. - 1997, - Т. VII, № 2 - S. 6-11. [Russian]  
**19. Problems of nitric oxide and cyclic in biology and medicine.** / Reutov VP Gozhenko AI, E. Sorokina [Etc.] Odessa, 2005 - 105 p. [Russian]

I.M. Trachtenberg<sup>1</sup>, V.V. Babienko<sup>2</sup>

### Environmental-hygienic and toxicological aspects of nitric oxide and its precursors effects on the organism

<sup>1</sup> SI «Institute of Occupational Medicine of NAMSU», 01033, Kyiv, Ukraine  
<sup>2</sup> Odessa National Medical University, 65082, Odessa, Ukraine

The study was designed to evaluate the influence of nitric oxide precursors (NO) on the state of the main regulatory systems of the organism. It was shown that the administration of sodium nitrate at sub-toxic doses resulted in authentic increase ( $p < 0.05$ ) in blood methemoglobin content, with more pronounced growth rate observed against the blockade of NO products arginine-dependent pathway. Increasing in the amount of arginine (the main NO precursor) in the diet of the animals permitted to significantly reduce the production of methemoglobin. Those changes closely correlated with nitrate and nitrite levels in blood plasma of experimental animals ( $r = 0.74$  and  $r = 0.77$  respectively). It was found out that at inhibition of NO-synthase, disturbances in tissue respiration, emergence of uncompensated metabolic acidosis, acceleration of free-radical processes are observed. The feasibility of revising existing hygiene standards for without-sponge-dough-consumption of nitrates and nitrites with food and drinking water was examined.

**Key words:** prenosological diagnosis, nitrates, nitric oxide, hygiene, toxicology.

Матеріал поступив в редакцію 29.04.2013 г.

УДК 615.9

## ТИП КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА И ЭТИЛОВОГО СПИРТА ПРИ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

П.Г. Жминько,  
М.Л. Зиновьева

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», 03680, г. Киев, Украина

**7**-гидроксикумарин (7-ГОК) предложен в качестве перспективного флуоресцентного красителя для слабоалкогольных напитков. В связи с этим изучен тип комбинированного острого перорального действия на организм крыс 7-гидроксикумарина и этилового спирта (ЭС) в дозах 5000 мг/кг и 6000 мг/кг, соответственно, с использованием дивизивного метода. По большинству исследованных показателей установлен независимый тип комбинированного действия ( $\alpha = 0,05$ ). Антагонизм токсического действия 7-ГОК и ЭС выявлен по глюкозурии (24 ч), снижению концентрации мочевины в моче и холестерина в сыворотке крови (3 суток); потенцирование – по содержанию мочевины в сыворотке крови, клиренсу мочевины (24 ч), активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (24 ч, 3 суток).

**Ключевые слова:** 7-гидроксикумарин, этиловый спирт, острая токсичность, комбинированное действие.

**Жминько Петр Григорьевич (Zhminko Petr Grigorievich)**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник по специальности токсикология, руководитель лаборатории общей токсикологии ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», zpg@medved.kiev.ua  
**Зиновьева Марина Людомировна (Zinovieva Marina Lyudomirovna)**, научный сотрудник лаборатории общей токсикологии ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», zlnoma@ukr.net