

**EXPERIMENTAL PRECONDITIONS  
PRACTICAL OF USE LITTLE  
MINERALIZED HYDROCARBONATED  
CHLORIDE SODIUM WATER WELL  
№ 1 C. KOBELYAKI POLTAVA  
REGION**

***E.M. Nikipelova, S.G. Gushcha,  
A.Yu. Kysylevska, S.I. Nikolenko,  
E.A. Zaharchenko***

*Public institution "Ukrainian Scientific Research  
Institute of Medical Rehabilitation and Resort  
Therapy Ministry of Health of Ukraine", Odessa*

The purpose of researches consisted in a medical and biologic estimation of safety and qualities of mineral water of the well № 1 of Kobelyaki.

The was conducted the complex research underground water wells № 1 in Kobelyaki, containing hydro-geological, physico-chemical, microbiological, physiological, biochemical and morphological study of mineral water wells № 1.

It was found that by their characteristics (organoleptic, physico-chemical, microbiological, physiological), sanitary-bacteriological and radiological state of groundwater wells № 1 in Kobelyaki Kobelyatsky district Poltava region meet the requirements of the existing regulations regarding of mineral natural medical-table waters and can be used for industrial packaging after the mandatory of carrying out experimental research on the definition of corrective actions MW in conditions of reproduction pathological models and conduct of clinical trials.

**Keywords:** little mineralized hydrocarbonated chloride sodium water, autochthonous microbiota, biological activity.

Вперше поступила в редакцію 15.04.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

Обзоры, лекции

Reviews, lectures

УДК 615.099.092:616-092.9:615.272.2:546.33+546.131

**ГОСТРА ТА СПЕЦИФІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ  
НАТРІЮ ХЛОРИДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

***С.Ю. Штриголь, О.В. Товчиґа***  
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

Еволюційно сформованою характеристикою і фундаментальною умовою життєдіяльності багатоклітинних організмів є переважання іонів натрію у позаклітинній фазі внутрішнього середовища. Рівень мембранного градієнту натрію є вирішальним для функціонування більшості клітин [1,2]. Тому натрій належить до життєво необхідних елементів, мінімальна потреба у ньому оцінюється як 200–500 мг [3,4].

Проте, внаслідок доступності харчової солі та її високого вмісту в продуктах промислового виробництва, переважна більшість сучасних людей страждає не від дефіциту, а від надмірного споживання харчової солі у складі раціону. Оскільки еволюція наземних ссавців здійснювалася в умовах дефіциту натрію, його над-

лишок стає патологічним чинником, що долучається до патогенезу багатьох патологічних станів, особливо так званих «хвороб цивілізації» [5]. Це обумовлює необхідність обмеження споживання натрію хлориду: з харчових джерел, у складі лікарських засобів, внаслідок професійних контактів.

Згідно нормативів Великої Британії добове споживання натрію дорослої людини має становити менше 1600 мг [6], згідно рекомендацій ВООЗ – менше 2000 мг натрію (менше 5000 мг харчової солі) [3], фахівці США визначають безпечний рівень споживання натрію хлориду як 1875–5625 мг. При цьому в більшості країн світу населення споживає 6000–11000 мг цієї речовини [4]. На жаль, доступні нормативні документи

України не визначають рекомендованого або реального рівня споживання натрію чи харчової солі [7,8].

### Гостра токсичність

Згідно з даними [2], LD<sub>50</sub> натрію хлориду при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 7,0 ± 1,3 г/кг.

У роботі [9] досліджено хронічну токсичність натрію хлориду за внутрішньошлункового введення щурам раннього віку у діапазоні доз 2,57–6,14 г/кг протягом 100 днів (1/10 нормальної тривалості життя) або до досягнення загибелі 50% тварин. LD<sub>50</sub> за таких умов досягла 2,69±0,12 г/кг і становила 72% від LD<sub>50</sub>, отриманого при визначенні гострої токсичності. У тварин, що вижили, спостерігали зниження маси тіла без змін споживання корму, дозозалежну полідіпсію та поліурію. У перший місяць реєстрували помірне підвищення температури тіла, протеїнурію та збільшення рН сечі, в останній місяць дослідів температур тіла тварин знижувалася, а реакція сечі ставала кислою. У щурів, що вижили протягом 100 днів, спостерігали гіпертрофію епітелію ШКТ, зменшення коефіцієнтів маси більшості внутрішніх органів, ознаки артеріоліту, міокардиту, набряку легенів та нефриту. Клінічна картина загибелі тварин у ранні терміни не відрізнялася від такої, що спостерігали при визначенні гострої токсичності, у віддалені терміни загибель відбувалася на тлі гіпотермічної кахексії, і була наслідком бронхопневмонії, що поєднувалася з ознаками гепатиту, нефриту, артеріоліту, в окремих випадках – із ознаками енцефалопатії, реєстрували дегенеративні зміни тимусу, надниркових залоз та сім'яників [9].

Bollinger T.K. та співавт. (2005) досліджено токсичний вплив натрію хлориду на хатніх горобців *Passer domesticus* L., що є значущим в екологічному аспекті, враховуючи широке використання цієї сполуки у складі сумішей для боротьби з обмерзанням та випадків пов'язаної з цим загибелі птахів. У горобців, позбавлених питної води протягом 6 год після введення натрію хлориду в гранульованій формі, його LD<sub>50</sub> знаходилося в діапазоні 3,0–3,5 г/кг (є порівнюваним із летальними дозами для ссавців), при введенні горобцям концентрованих розчинів летальні випадки в більшості випадків реєстрували на тлі дози 8,0 г/кг. Водну депривацію використано для наближення дослідів до реальних зимових умов. Після введення натрію хлориду в дозах, що дорівнюють або перевищують 1500 мг/кг, швидко (у період до 30 хв) розвивалося пригнічення ЦНС, атаксія, нездатність до польоту або утримання на жердинах, через 45 хв – летальні наслідки, при виживанні протягом 6 год прогноз був сприятливим. Гістологічні зміни включали набряк і розширення каудовентральної частини м'язового шлунка й накопичення рідини під кутикулярною пластиною. Патологічні зміни асоційовано з натріємією понад 200 мМ/л та достовірним зростанням вмісту натрію в тканинах мозку – до 1,30– 1,62 мкМ та 5,60–6,96 мкМ у птахів із клінічними ознаками отруєн-

ня та тих, що загинули, відповідно. Отже, суміші для боротьби з обмерзанням є небезпечними для птахів навіть за відносно невеликого надходження [10].

За класифікацією Hodge H.C., Sterner J.H. натрію хлорид може бути віднесено до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності, 5000<LD<sub>50</sub><15000 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні концентрованих розчинів щурам та горобцям.

Є дані клінічних спостережень щодо токсичності натрію хлориду для людини. Так, летальні дози даної речовини визначено як 750–3000 мг/кг. Документовано випадки летальних наслідків (асоційованих із ураженням мозку) при використанні розчинів харчової солі як блювотних засобів у дітей раннього віку, літніх людей із обтяженим анамнезом [11].

Тривале надлишкове надходження натрію хлориду сприяє не лише загальновідомому зростанню артеріального тиску (АТ) і набрякам, але й менш очевидним порушенням здоров'я: атерогенному зсуву ліпідного обміну, погіршанню толерантності до глюкози, несприятливим змінам гемореологічних властивостей крові, підвищенню судомної готовності, зниженню кровопостачання головного мозку [2,5]. Однак докладна характеристика хронічної токсичності натрію хлориду потребує окремої публікації.

### Канцерогенність

Натрію хлорид не класифіковано як канцероген для людини згідно з даними ресурсу ВООЗ [12].

Можливість активації канцерогенезу на тлі надлишкового надходження натрію хлориду інтенсивно вивчалась як в аспекті визнання впливів гіпернатрієвого раціону на людину, так і при поглиблених дослідженнях речовин, для яких виявлено розбіжності біологічних ефектів вихідних сполук та їх натрієвих (або інших) солей (сахарин, аскорбінова кислота, деякі пестициди тощо). Так, визначено вплив концентрацій іонів натрію та калію в сечі на розвиток пухлин сечового міхура при індукції N-бутил-N-(4-гідроксибутил) нітрозаміном у щурів-самців Wistar. При включенні 2,34% натрію хлориду до складу раціону (модифікацію раціону розпочато після завершення впливу канцерогену і продовжено протягом 32 тижнів) зсувів рН сечі не відбувалося, однак зареєстровано зростання частоти гіперплазії (простої гіперплазії, сосочкової/вузлової гіперплазії) та папілом (але не карцином). Якщо підвищене надходження натрію створювали за рахунок включення до раціону натрію гідрокарбонату (3,36% в аналогічному режимі), спостерігали аналогічні, однак більш виражені зміни гістоструктури сечового міхура із зростанням частоти не лише гіперплазії, але й карцином на тлі підвищеного рН сечі [13]. Слабо виражену здатність посилення канцерогенних впливів (за частотою карцином та папілом сечового міхура) встановлено при включенні 1,34% натрію хлориду до складу раціону самців щурів лінії F344 протягом 72 тижнів після шеститижневого надходження канцерогену N-[4-(5-нітро-2-фурил)-2-тіазоліл]формаміду [14].

Навіть двотижневе включення 2% натрію хлориду до складу раціону щурів спричиняло кластогенні зміни епітелію сечового міхура, виявляли збільшення кількості мікроядерця, інтенсифікацію проліферації [15].

У декількох роботах вивчено вплив натрію хлориду на розвиток новоутворень шлунка. Так, у щурів-самців АСІ при включенні 10% натрію хлориду до складу раціону протягом одного року (не можна не відмітити нефізіологічність такого складу раціону та складність екстраполяції подібних даних на клінічну та екологічну реальність) після одноразового введення N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину реєстрували суттєве зростання частоти пухлин кардіального та залозистого відділів шлунка, а також збільшення інтенсивності проліферації пілоричного епітелію (протягом терміну спостережень відмічено летальність тварин) [16]. На тлі аналогічних надвисоких концентрацій натрію хлориду (5% та 10% у складі раціону протягом 82 тижнів після восьмитижневого надходження канцерогену N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину) у щурів-самців Wistar встановлено збільшення частоти аденокарцином та аденом залозистого відділу шлунка, ефект є залежним від концентрації натрію хлориду (на тлі 2,5% зміни виявилися недостовірними), на тлі натрію хлориду (незалежно від впливу канцерогену) відбувалося також зростання інтенсивності ліпопероксидації у сечовидільній системі [17]. При включенні 10% натрію хлориду до складу раціону щурів-самців Wistar протягом 26 тижнів, починаючи через тиждень після завершення впливу канцерогену N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину (здійснювали протягом 25 тижнів) зростала частота злоякісних пухлин шлунка (токсична дія надлишку натрію хлориду пов'язана із змінами синтезу поліамінів, оскільки частково блокується інгібітором орнітиндекарбоксілази) [18]. У щурів-самців Wistar при включенні 5% натрію хлориду до складу раціону протягом 62 тижнів після завершення десятитижневого впливу канцерогену N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину виявлено зростання частоти аденокарцином шлунка, а також частоти атипічної гіперплазії. Дія була дозозалежною – значно менш вираженою на тлі 2,5% натрію хлориду у складі раціону [19].

Обговорюється механізм взаємозв'язку між надлишком солі та неопластичними змінами: високі концентрації натрію хлориду порушують захисний шар муцину, надалі ушкодження епітеліальних клітин прогресує внаслідок впливу осмотичного чинника, що, в свою чергу, стимулює проліферацію шлункового епітелію, мітогенна відповідь закономірно супроводжується збільшенням кількості мутацій. За тривалого впливу надлишку солі розвивається атрофічний гастрит та кишкова метаплазія [20,21].

Результати декількох епідеміологічних досліджень вказують на можливість зростання ризику новоутворень шлунку у людини на тлі підвищеного споживання харчових продуктів із високим вмістом солі [22–24].

Однак каузальність такого зв'язку вважають сумнівною, оскільки на тлі значущих для людини харчових джерел натрію хлориду у багатьох випадках не створюються концентрації, у яких встановлена його подразнювальна дія на шлунок. Більш того, зростання ризику новоутворень шлунку на тлі несприятливих дієтичних режимів може бути асоційовано не з натрію хлоридом як таким, але з асоційованим високим вмістом відомих харчових канцерогенів та низьким споживанням рослинної їжі як джерела антиоксидантів із протипухлинними властивостями. На користь останнього свідчить зниження частоти новоутворень шлунку у низці західних країн, що пов'язують із покращанням харчування внаслідок розповсюдження заморожування та зберігання овочів та фруктів та їх доступності, але аж ніяк не зі зниженням кількості солі у складі раціону [21].

Згідно [25], є необхідним перегляд уявлень щодо можливої канцерогенної й генотоксичної дії низки речовин. Зокрема, отримані *in vitro* на тлі високих концентрацій дані щодо генотоксичної активності натрієвої солі сахарину (які не узгоджуються з негативними результатами досліджень його мутагенної дії та відсутністю ушкоджувального впливу на ДНК) збігаються з даними щодо аналогічної активності натрію хлориду. Тому ця активність розглядається не як наслідок специфічної цитотоксичної дії сполук, але як результат змін властивостей середовища, що закономірно віддзеркалюється на стані клітин.

Подібні аргументи висунуто, логічно обґрунтовано та підтверджено сучасними даними в огляді [26]. Як зазначено авторами, необхідно поширити концепцію NOEL (No Observed Effect Level) на дослідження із генотоксичності, оскільки існуючий підхід із наданням даних у бінарному форматі «негативний результат» – «позитивний результат» та спрямуванням зусиль на виявлення останнього за створення нефізіологічних концентрацій (які не досягаються в клініці, за професійних контактів або навіть знаходяться у діапазоні токсичних та летальних концентрацій, за яких виявлення віддалених наслідків впливу на геном позбавлене сенсу) не відповідає сучасним потребам медицини та екології (зокрема, за використання такого підходу встановлені дані щодо канцерогенної та генотоксичної дії низки сполук, що є життєво необхідними учасниками біохімічних процесів, у т.ч. натрію хлориду та глюкози). Тому доцільно розглядати дані щодо безпечності певних сполук відносно їх доз, концентрацій та інших умов впливу, повною мірою це стосується натрію хлориду [26].

#### **Генотоксичність**

Позитивні результати при визначенні генотоксичного ефекту натрію хлориду отримано в експериментах на клітинах лімфоми мишей (без метаболічної активації (в діапазоні концентрацій 19,1–95,3 мМ/л). Аналогічні результати в цитованій роботі отримано щодо низки речовин, у т.ч. глюкози в концентраціях

0,02–1 мМ/л, хоча прямого взаємозв'язку між осмотичним тиском та мутагенною дією не виявляли. Втім, відмічено, що потужні мутагени/канцерогени підвищували частоту мутацій більш ніж у 4 рази, тимчасом як зазначені речовини та інші досліджені сполуки, які не є активними канцерогенами, збільшували цей показник у 2–4 рази – таку виразність дії розглядають як ознаку низького ризику мутагенних та канцерогенних властивостей [27].

Можливість виявлення мутагенної дії надлишкового рівня натрію хлориду, що призводить до неоплазії, частково підтверджено *in vivo* [26], а саме в роботах щодо збільшеної частоти пухлин сечового міхура на тлі гіпернатрієвого раціону, які цитовано вище.

Отже, uszkodження ДНК можуть виникати внаслідок зсувів іонного складу середовища, що є біологічно очевидним, виходячи із значущості останнього для всіх біохімічних процесів. Однак такі зміни ймовірні лише в умовах надвисоких концентрацій натрію хлориду [26]. Механізм впливу надлишку натрію хлориду на структуру ДНК докладно не охарактеризовано, хоча вказують на можливість uszkodження фосфодіестерних зв'язків в умовах змін структури хроматину або утворення вільних радикалів як наслідку цитолізу [28].

Як показано в роботі [29], відхилення від фізіологічних значень осмолярності (близько 300 мосм/кг води) призводить до генотоксичних ефектів. Після 30-хвилинного впливу гіпотонічного розчину натрію хлориду (60 мосм/кг) або розведеного культурального середовища із аналогічною осмолярністю на клітини хом'яка V79 спостерігали різко підвищену кількість хромосомних аберацій, відмічено подібність змін до таких, що викликані іонізуючим випроміненням або рестриктазами (чинниками, що діють незалежно від S-фази). Обговорюється походження цих змін: внаслідок прямого uszkodження ДНК чи звільнення ДНКазі із патологічно змінених лізосом.

У декількох роботах генотоксичну дію низки сполук, у т.ч. натрію хлориду, виявлено *in vitro* на тлі збільшення осмолярності середовища. Так, внесення натрію хлориду до культурального середовища (150–250 мМ, без метаболічної активації) спричиняло зростання частоти хромосомних аберацій, асоційованих із наслідками цитотоксичного впливу, у клітинах яєчників хом'яка. На тлі вищих концентрацій натрію хлориду спостерігали також слабо виражене збільшення частоти подвійних та однострочкових розривів ДНК, а також сестринських хроматидних обмінів, та різке гальмування циклу поділу клітин [30].

Підвищення частоти хромосомних аберацій у клітинах яєчників хом'яка на тлі найвищих концентрацій натрію хлориду також спостерігали в роботі [31]. Відмічено залежність дії від змін осмолярності середовища, однак імовірний також певний внесок інших чинників, оскільки ефект калію хлориду за однакової осмолярності розчину був виразнішим, ніж ефект натрію хлориду, також встановлено вплив метаболічної

активації на результати досліду. За впливу 6-тіогуаніну кількість хромосомних аберацій у клітинах хом'яка V79 на тлі натрію хлориду зростала спорадично [31]. Підвищена концентрація натрію хлориду в культуральному середовищі посилює вплив низькодозового  $\alpha$ -випромінювання на клітини AG 1522 за механізмом «ефекту свідків», дію верифіковано за визначенням мікроядерця та подвійних розривів ДНК [32].

Мутації на тлі високих концентрацій натрію хлориду виявлено в культурі клітин лімфоми мишей [33], дію натрію хлориду розглядають як непрямую. Через 4 години впливу цієї речовини виявлено зміни експресії двох генів, через 24 години – 19 генів (зменшення для 13 та посилення для 6), у т.ч. генів, пов'язаних із апоптозом, а також із репарацією ДНК та обміном ГТФ, що вказує на активацію захисних механізмів після генотоксичного впливу гіперосмотичного середовища [34]. При аналізі змін експресії генів та стану мікроядерця в клітинах лінії L5178Y встановлено чіткі відмінності реакцій клітини на специфічний генотоксин (цисплатин) та на осмотичний шок із цитолізом, спричинений високою концентрацією натрію хлориду. Дворазове зростання кількості мікроядерця на тлі натрію хлориду, на відміну від цисплатину (в концентрації, що чинила аналогічний вплив на мікроядерця) не супроводжувалося змінами експресії генів, асоційованих із uszkodженням ДНК та репарацією [35]. У дослідженні, присвяченому характеристиці змін експресії генів за дії речовин із різними механізмами впливу на геном та міжлабораторній відтворюваності результатів, натрію хлорид використано як речовину, що спричиняє uszkodження хромосом *in vitro* внаслідок цитотоксичного ефекту. У лімфобластоїдних клітинах людини ТК6 натрію хлорид гальмував поділ клітин, ефект був варіабельним. За змінами експресії генів спостерігали чіткі відмінності між ефектами натрію хлориду та відомих генотоксинів із різними механізмами дії (цисплатину, етопозиду, таксолу). Висновки авторів цього дослідження збігаються із даними інших джерел і свідчать про первинний вплив осмотичного чинника з подальшими відповідями клітин аж до цитолізу, причому інтервал концентрацій натрію хлориду між порушенням життєдіяльності клітин та їх лізисом є вузьким [36].

У контексті впливу гіперосмолярного середовища привертають увагу клітини мозкової речовини нирок, які в умовах постійно високої концентрації натрію хлориду виживають, здійснюють поділ та підтримують цілісність геному. У дослідах на культурі цих клітин зареєстровано збільшення частоти подвійних розривів ДНК (не асоційоване з апоптозом) на тлі високих концентрацій натрію хлориду (при збільшенні осмолярності середовища за допомогою сечовини змін таких ДНК не відмічено). Протягом 48 годин після гіперосмотичного стресу клітини здатні до усунення пошкоджень ДНК [28]. Із цим узгоджуються результати поглиблених досліджень змін геному на тлі високих

концентрації натрію хлориду: встановлено, що накопичення подвійних розривів ДНК є наслідком пригнічення репаративних механізмів, що в нормі усувають ушкодження ДНК, які завжди виникають у ході реплікації та транскрипції, а наступне гальмування циклу поділу клітин є захисним механізмом, спрямованим на попередження накопичення зміненої ДНК до успішного завершення роботи репаративних механізмів [37]. Подальші експерименти показали, що в клітинах мозкової речовини нирок подвійні розриви ДНК переважно локалізовані в ділянках, що не кодують смислові послідовності, саме тому такі зміни геному менш небезпечні, аніж ушкодження ДНК, спричинені окисниками, ультрафіолетовим випромінюванням, іонізуючою радіацією, які мають випадковий характер локалізації в геномі [38].

Постійного впливу гіперосмолярного середовища зазнають також клітини пульпозного ядра міжхребцевих дисків. Доведена здатність цих клітин ефективно протидіяти такому впливу шляхом регуляції клітинного циклу та активації процесів репарації, причому первинним стимулом є спричинені гіпертонічним середовищем зміни клітинного об'єму, але не зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів [39].

У той же час у численних роботах встановлено відсутність генотоксичної дії натрію хлориду. Так, негативні результати в тесті Еймса на *Salmonella typhimurium* (штами TA97, TA98, TA100 без метаболічної активації та за її здійснення фракціями S-9 печінки хом'яка та щура, штам TA1535 із метаболічною активацією цими ж фракціями) в умовах преінкубації, кількість натрію хлориду 100–10000 мкг на чашку Петрі, як розчинник використано дистильовану воду. При внесенні 100–5000 мкг натрію хлориду на чашку Петрі за аналогічних умов впливу негативні результати одержано на *Salmonella typhimurium* (штам TA1537 без метаболічної активації та за її здійснення фракціями S-9 печінки хом'яка та щура) [40]. Негативні результати щодо генотоксичності натрію хлориду в тесті Еймса наведено також у роботі [31]. Не встановлено генотоксичних властивостей натрію хлориду в експериментах на клітинах яєчників хом'яка (без метаболічної активації – в діапазоні концентрацій 500–14000 мкг/мл та за її здійснення фракцією S-9 печінки щура – в діапазоні концентрацій 500–5000 мкг/мл) [41], а також при дослідженні структури сперматозоїдів мишей [42]. Не виявлено хромосомних аберацій на тлі натрію хлориду згідно з даними [43].

При валідації методу ДНК-комет у різних лабораторіях натрію хлорид використано як контрольну речовину, як і очікувано, встановлено відсутність генотоксичної та канцерогеної дії (досліджено зміни структури ДНК клітин шлунка та печінки молодих щурів-самців Sprague-Dawley) [44]. Як негативний контроль натрію хлорид використано при валідації методу визначення мікроядерць у лімфоцитах людини за допомогою проточної цитометрії [45]. При

докладному дослідженні структури ДНК у клітинах CHL/IU із визначенням аддуктів («ДНК-аддуктоміка») не встановлено її змін на тлі натрію хлориду, на відміну від низки канцерогенів [46].

У роботі [47] досліджено вплив низки речовин, у т.ч. натрію хлориду на ДНК фібробластів людини (лінія VH-10). Відмічено відсутність подвійних розривів ДНК і її неспецифічні зміни (DNA degradation) на тлі натрію хлориду.

Однозначного висновку щодо генотоксичної дії натрію хлориду не надано, виходячи з даних, отриманих при дослідженні клітин кісткового мозку хом'яка (визначення сестринських хроматидних обмінів) [48], поліхроматичних еритроцитів ссавців (визначення хромосомних аберацій та мікроядерць) [49], а також лімфоцитів людини *in vitro* (визначення хромосомних аберацій та сестринських хроматидних обмінів) [50].

Підсумовуючи дані цього розділу, слід відмітити, що результати дослідів *in vitro*, які вказують на генотоксичну дію, асоційовану з різкими змінами осмолярності, не є значущими в клінічному та екологічному аспекті, оскільки очевидно, що такі концентрації в біологічних середовищах *in vivo* є недосяжними або такими, що спричиняють негайні фатальні наслідки для організму (внаслідок різких зсувів іонного складу плазми крові) і тим самим усувають доцільність розгляду віддалених наслідків впливу на геном.

В огляді [26] обґрунтовано необхідність поширення концепції NOEL (No Observed Effect Level) на дослідження з генотоксичності. У цитованих вище роботах [28,30,31,33,34] встановлено концентрації натрію хлориду, за яких генотоксична дія відсутня. Тому вказують на доцільність розгляду даних щодо генотоксичності з урахуванням умов виявлення ефекту, а не у форматі констатації наявності або відсутності дії [26]. Це повною мірою стосується й натрію хлориду, який є невід'ємним компонентом біологічних середовищ із моменту виникнення багатоклітинних організмів, і саме в присутності цієї речовини відбувалася еволюція геному [38].

#### Репродуктивна токсичність

Токсичної дії натрію хлориду на гамети не встановлено в дослідях на морських анелідах *Paratoceros lamarckii*, лише на тлі найвищих концентрацій (які не є значущими в екологічному та медичному аспектах) спостерігали структурні зміни хроматид [51].

Після ін'єкційного введення натрію хлориду в дозах 1900 та 2500 мг/кг мишам на 10 або 11 день вагітності спостерігали аномалії розвитку скелету в нащадків із частотою 18%, найчастіше виявляли клишоногість [52].

Вказують на репродуктивну токсичність натрію хлориду для гризунів, а саме фетотоксичність, абортівну дію, виникнення аномалій скелету та м'язів, а також вплив на організм матері (зміни яєчників та фалопієвих труб). Ефекти встановлено при пероральному, доочеревиному, підшкірному, внутрішньошлунковому

ному та внутрішньоматковому введенні, однак нема доступних даних щодо доз, які спричиняють ці ефекти [53]. Ймовірно, що, в цих експериментах, як і при дослідженні інших токсичних ефектів натрію хлориду, використано надвисокі дози або нефізіологічні шляхи введення. Даних щодо впливу натрію хлориду у фізіологічних дозах (наприклад, за різних сольових режимів) на репродуктивну систему експериментальних тварин у доступних джерелах не знайдено.

У той же час віддавна відомо, що сольовий склад внутрішніх середовищ є визначальним чинником розвитку організму, починаючи з найбільш ранніх стадій ембріогенезу [54,55]. Вміст натрію, калію, хлоридів у амніотичній рідині завдяки гомеостатичним функціям нирок та плаценти не змінюється навіть за патологічного перебігу вагітності, зсуви електролітного складу амніотичної рідини є фатальними для плоду [56]. Так, гіпергідратація, особливо на початку вагітності щурів, є причиною резорбції плодів (на тлі зсувів електролітного складу навколоплідних вод зі зменшенням вмісту натрію та зростанням – калію) [54].

Відомо, що в минулому внутрішньоамніотичне та екстраамніотичне введення гіпертонічного розчину натрію хлориду використовували для здійснення абортів у другому триместрі вагітності, при цьому вплив натрію хлориду вважають скерованим більшою мірою на децидуальну оболонку [57–59]. Документовано численні побічні ефекти зазначеної маніпуляції, у т.ч. життєво небезпечні [58]. Звичайно, подібні дані не можуть бути екстрапольовані на випадки надходження натрію хлориду у складі лікарських засобів або внаслідок професійних контактів. У цих аспектах становлять інтерес дані щодо впливу сольового режиму на перебіг вагітності, ризик розвитку токсикозів, а також стан здоров'я нащадків.

Відомо, що надлишкове споживання солі може мати значення для перебігу гестозів. При цьому ймовірні навіть такі грубі порушення гомеостазу, як зсуви електролітного складу крові. Так, встановлено, що в сироватці крові вагітних із гіпертензією та протеїнурією вміст натрію та хлоридів вищий, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності [60]. Хоча за даними деяких джерел високий рівень споживання солі не виявився незалежним чинником ризику токсикозів вагітності [22], сьогодні ці погляди переглянуто з урахуванням не лише внеску змін внутрішніх середовищ та системи ренін-ангіотензин-альдостерон, але й активації імунних механізмів (провідних у розвитку пізніх гестозів) при акумуляції надлишку іонів натрію та хлориду в інтерстиції, участі макрофагів як осмосенсорів із наступним вивільненням медіаторів та розвитком каскаду аутоімунних реакцій [61].

В експерименті доведено взаємозв'язок між надлишковим надходженням солі та патологічними змінами серцево-судинної системи при гестації. Так, у вагітних самок щурів на тлі підвищеного споживання натрію (при включенні 0,9% або 1,8% натрію

хлориду до складу питної води) виявлені зміни, подібні до таких при еклампсії, в т.ч. зростання судинної реактивності до дії фенілефрину та аргінінвазопресину, тимчасом як у тварин без вагітності спрямованість змін була протилежною. Отже, антифізіологічна дія гіпернатрієвого раціону виявляється в усуненні асоційованої з гестацією резистентності до вазопресорів [62].

У спонтанно гіпертензивних щурів на тлі надлишку натрію хлориду замість зниження АТ в останні терміни гестації спостерігали його стабільне підвищення. Механізми регуляції АТ і зворотних зв'язків із боку систем ренін-ангіотензин-альдостерон, кінінів та простагландинів суттєво не порушувалися, проте значно погіршувався прогноз для нащадків: зростала пренатальна смертність [63].

В експерименті також доведено негативний вплив гіпернатрієвого раціону протягом гестації та лактації на серцево-судинну систему нащадків. Так, нащадки щурів-самок SHR, які знаходилися на високосольовій дієті, відрізнялися від контрольних тварин за показниками діяльності серця, АТ, а також характеризувалися зниженням NO-опосередкованої вазодилатації, причому ці зміни не залежали від характеру постнатального сольового режиму [64]. Аналогічні феномени встановлено в щурів Sprague-Dawley (використано раціон із 8% натрію хлориду проти 0,15% в контролі), причому верифіковано ремоделювання артерій в нащадків – на 12 тижні життя збільшувалася товщина судинної стінки аорти, каротидних, брижових, внутрішньолегеневих артерій (також незалежно від характеру постнатального сольового режиму). Ці структурні зміни корелювали зі збільшенням інтенсивності фібротичних процесів у судинній стінці та зростанням рівня асиметричного диметиларгініну й ендогенного інгібітора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, асоційованого із сольчутливою гіпертензією, маринобуфагеніну [65]. В дослідженні за аналогічним протоколом у щурів Wistar (використано раціон із 8% натрію хлориду проти 1,3% та 0,15% в контролі, сольовий склад змінювали тільки впродовж вагітності). При дослідженні нащадків на 20 та 30 тижні життя виявляли ознаки розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця, незалежні від ангіотензину II [66].

Отже, надлишкове надходження натрію хлориду слід розглядати як чинник обтяження перебігу вагітності та несприятливого впливу на стан здоров'я нащадків.

#### **Сенсибілізувальна дія**

Інформації щодо визначення сенсибілізувальної дії розчинів натрію хлориду в експерименті в доступних літературних джерелах не знайдено. Вказують на вкрай слабкі подразнювальні властивості натрію хлориду, виходячи з відсутності ознак токсичної дії (за винятком слабого подразнення слизової оболонки носа) в робітників соляних шахт на тлі значних концентрацій пилу [67].

Підсумовуючи результати аналізу, варто підкреслити, що надвисокі (нефізіологічні) дози натрію хлориду можуть сприяти активації канцерогенезу (шлунок, сечовий міхур); *in vitro* можлива генотоксичність за рахунок різких змін осмотичних властивостей середовища. Але в діапазоні фізіологічних доз, що надходять до організму в складі харчових джерел, лікарських засобів та внаслідок професійних контактів, натрію хлорид можна розглядати як речовину без генотоксичних та канцерогенних властивостей. Надлишкове надходження натрію хлориду є чинником обтяження перебігу вагітності та несприятливого впливу на стан здоров'я нащадків, що є проявом репродуктивної токсичності. Механізми патологічного впливу гіпернатрієвого раціону як складової «хвороб цивілізації» та необхідність корекції мінерального складу раціону потребують окремого розгляду.

### Література

1. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия / А.Г. Гинецинский. – М.-Л.: Наука, 1964. – 427 с.
2. Бранчевский Л.Л. Алиментарный подход к фармакологической коррекции минерального обмена и связанных с ним функций / Л.Л. Бранчевский // Эксп. и клин. фармакол. – 1993. – №6. – С. 27–33.
3. Guideline: Sodium intake for adults and children. – Geneva: WHO, 2012. – 46 p. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77985/1/9789241504836\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77985/1/9789241504836_eng.pdf?ua=1&ua=1)
4. Feldman S.R. Sodium chloride / S.R. Feldman // In: Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology. – New York: John Wiley and Sons, 2011. – P. 1–27.
5. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С.Ю. Штрыголь. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
6. Горбачев В.В. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. / В.В. Горбачев, В.Н. Горбачева. – Минск: Книжный Дом; Интерпрессервис, 2002. – С. 295–309.
7. Наказ МОЗ України Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії / 18.11.1999. – № 272. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0834-99>.
8. Баланси та споживання основних продуктів харчування населенням України / Ред. Н.С. Власенко. – Київ: Держ. служба статистики України, 2012. – 56 с.
9. Boyd E.M. The chronic oral toxicity of sodium chloride at the range of the LD50(0.1l) / E.M. Boyd, M.M. Abel, L.M. Knight // Canad. J. Physiol. Pharmacol. – 1966. – Vol. 44, №1. – P. 157–172.
10. Bollinger T.K. Toxicity of sodium chloride to house sparrows (*Passer domesticus*) // T.K. Bollinger, P. Mineau, M.L. Wickstrom // J. Wildl. Dis. – 2005. – Vol. 41, №2. – P. 363–370.
11. Medical Toxicology / Ed. R.C. Dart. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. – 3<sup>rd</sup> ed. – P. 1057.
12. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. – Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972–PRESENT. – Classification. – [Електр. ресурс]. – Режим доступу: [http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/lat-est\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/lat-est_classif.php)
13. Lina B.A. Effects of urinary potassium and sodium ion concentrations and pH on n-butyl-n-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats / B.A. Lina, R.A. Woutersen // Carcinogenesis. – 1989. – Vol. 10, №9. – P. 1733–1736.
14. Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats / S.M. Cohen, L.B. Ellwein, T. Okamura et al. // Cancer Res. – 1991. – Vol. 51, №7. – P. 1766–1777.
15. Detection of micronuclei, cell proliferation and hyperdiploidy in bladder epithelial cells of rats treated with o-phenylphenol / S. Balakrishnan, P.T. Uppala, D.S. Rupa et al. // Mutagenesis. – 2002. – Vol. 7, №1. – P. 89–93.
16. Effects of sodium chloride and ethanol on stomach tumorigenesis in aci rats treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: a quantitative morphometric approach / H. Watanabe, T. Takahashi, T. Okamoto [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. – 1992. – Vol. 83, №5. – P. 588–593.
17. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine / M. Takahashi, A. Nishikawa, F. Furukawa [et al.] // Carcinogenesis. – 1994. – Vol. 15, №7. – P. 1429–1432.
18. Ornithine decarboxylase inhibitor attenuates NaCl enhancement of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine / M. Tatsuta, H. Iishi, M. Baba // Carcinogenesis. – 1995. – Vol. 16, №9. – P. 2107–2110.
19. Dose-dependent promotion effects of potassium chloride on glandular stomach carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and the synergistic influence with sodium chloride / A. Nishikawa, F. Furukawa, M. Mitsui [et al.] // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55, №22. – P. 5238–5241.
20. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens / Sugimura T. – 2000. – Vol. 21, №3. – P. 387–395.
21. Cohen A.J. Evaluation of the aetiological role of dietary salt exposure in gastric and other cancers in humans / A.J. Cohen, F.J. Roe // Food Chem. Toxicol. – 1997. – Vol. 35, №2. – P. 271–293.
22. Salt – an analysis of the connection between intake and health / O.B. Pedersen, H. Ibsen, O.K. Overvad // Ugeskr Laeger. – 1996. – Vol. 158, №45. – P. 6415–6420.
23. Hirayama T. Epidemiology of stomach cancer in Japan: with reference to the strategy for the primary research / T. Hirayama // Jpn. J. Canc. – 1984. – Vol. 14. – P. 159–168.
24. Urinary salt excretion and stomach cancer mortality among four Japanese populations / S. Tsugane, M. Akabane, T. Inami [et al.] // Cancer Causes Control. – 1991. – Vol. 2. – P. 165–168.
25. Ashby J. The genotoxicity of sodium saccharin and sodium chloride in relation to their cancer-promoting properties / J. Ashby // Food Chem. Toxicol. – 1985. – Vol. 23, № 4-5. – P. 507–519.
26. Pottenger L.H. Genetic toxicity assessment: employing the best science for human safety evaluation part VI: when salt and sugar and vegetables are positive, how can genotoxicity data serve to inform risk assessment? / L.H. Pottenger, J.S. Bus, B.B. Gollapudi // Toxicol. Sci. – 2007. – Vol. 98, №2. – P. 327–331.

27. Wangenheim J. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds / J. Wangenheim, G. Bolcsfoldi // *Mutagenesis*. – 1988. – Vol. 3, №3. – P. 193–205.
28. Kültz D. Hyperosmolality in the form of elevated NaCl but not urea causes DNA damage in murine kidney cells / D. Kültz, D. Chakravarty // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – Vol. 98, №4. – P. 1999–2004.
29. Nowak C. Induction of chromosomal aberrations by hypotonic culture conditions is independent of the S-phase in V79 hamster cells / C. Nowak // *Environ. Mol. Mutagen.* – 1989. – Vol. 13, №1. – P. 44–49.
30. Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity / S.M. Galloway, D.A. Deasy, C.L. Bean [et al.] // *Mutat. Res.* – 1987. – Vol. 189, № 1. – P. 15–25.
31. Seeberg A.H. High-dose-level effects in mutagenicity assays utilizing mammalian cells in culture / A.H. Seeberg, P. Mosesso, R. Forster // *Mutagenesis* – 1988. – Vol. 3, №3. – P. 213–218.
32. Elevated sodium chloride concentrations enhance the bystander effects induced by low dose alpha-particle irradiation / W. Han, L. Zhu, E. Jiang [et al.] // *Mutat. Res.* – 2007. – Vol. 624, №1-2. – P. 124–131.
33. Moore M.M. High concentrations of sodium chloride induce a “positive” response at the TK locus of L5178Y/TK+/- mouse lymphoma cells / M.M. Moore, K.H. Brock // *Environ. Mol. Mutagen.* – 1988. – Vol. 12, №2. – P. 265–268.
34. Profiles of gene expression changes in L5178Y mouse lymphoma cells treated with methyl methanesulfonate and sodium chloride / S.D. Seidel, B.R. Sparrow, H.L. Kan [et al.] // *Mutagenesis*. – 2004. – Vol. 19, №3. – P. 195–201.
35. Differentiation of DNA reactive and non-reactive genotoxic mechanisms using gene expression profile analysis / D.A. Dickinson, G.R. Warnes, G. Quievryn [et al.] // *Mutat. Res.* – 2004. – Vol. 549, №1-2. – P. 29–41.
36. Characterization and interlaboratory comparison of a gene expression signature for differentiating genotoxic mechanisms / H. Ellinger-Ziegelbauer, J.M. Fostel, C. Aruga [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2009. – Vol. 110, №2. – P. 341–352.
37. Dmitrieva N.I. High NaCl causes Mre11 to leave the nucleus, disrupting DNA damage signaling and repair / N.I. Dmitrieva, D.V. Bulavin, M.B. Burg // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 285, №2. – P. F266–F274.
38. DNA double-strand breaks induced by high NaCl occur predominantly in gene deserts / N.I. Dmitrieva, K. Cui, D.A. Kitchaev // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, №51. – P. 20796–20801.
39. Mavrogonatou E. Differential response of nucleus pulposus intervertebral disc cells to high salt, sorbitol, and urea / E. Mavrogonatou, D. Kletsas // *J. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 227, №3. – P. 1179–1187.
40. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals / E. Zeiger, B. Anderson, S. Haworth [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 1988. – Vol. 11, Suppl. 12. – P. 1–157.
41. An evaluation of the CHO/HGPRT mutation assay involving suspension cultures and soft agar cloning: results for 33 chemicals / T.J. Oberly, M.A. Rexroat, B.J. Bewsey [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 1990. – Vol. 16, №4. – P. 260–267.
42. An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in nonhuman mammals. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program / A.J. Wyrobek, L.A. Gordon, J.G. Burkhart [et al.] // *Mutat. Res.* – 1983. – Vol. 115, №1. – P. 1–72.
43. Mammalian in vivo and in vitro cytogenetic assays: A report of the U.S. EPA'S Gene-Tox Program / R.J. Preston, W. Au, M.A. Bender [et al.] // *Mutat. Res.* – 1981. – Vol. 87. – P. 143–188.
44. Comet assay evaluation of six chemicals of known genotoxic potential in rats / C.A. Hobbs, L. Recio, M. Streicker [et al.] // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2015. – Vol. 786–787. – P. 172–181.
45. In vitro primary human lymphocyte flow cytometry based micronucleus assay: simultaneous assessment of cell proliferation, apoptosis and MN frequency / M. Lukamowicz, M. Kirsch-Volders, W. Suter [et al.] // *Mutagenesis*. – 2011. – Vol. 26, №6. – P. 763–770.
46. Application of the DNA adductome approach to assess the DNA-damaging capability of in vitro micronucleus test-positive compounds / K. Kato, E. Yamamura, M. Kawanishi [et al.] // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 721, №1. – P. 21–26.
47. Markova E. Use of the PFGE assay for studies of DNA breakage induced by toxic chemicals / E. Markova., C. Clemenson, A. Kolman // *Altern. Lab. Anim.* – 2003. – Vol. 31, №3. – P. 283–288.
48. Neal S.B. Chemically-induced sister-chromatid exchange in vivo in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds / S.B. Neal, G.S. Probst // *Mutat. Res.* – 1983. – Vol. 113, №1. – P. 33–43.
49. Heddle J.A. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program / J.A. Heddle, M. Hite, B. Kirkhart // *Mutat. Res.* – 1983. – Vol. 123, №1. – P. 61–118.
50. Thomson E.J. The effect of fluoride on chromosome aberration and sister-chromatid exchange frequencies in cultured human lymphocytes / E.J. Thomson, F.M. Kilanowski, P.E. Perry // *Mutat. Res.* – 1985. – Vol. 144, №2. – P. 89–92.
51. Anaphase aberrations in the embryos of the marine tubeworm *Pomatoceros lamarckii* (Polychaeta: Serpulidae): a new in vivo test assay for detecting aneugens and clastogens in the marine environment / D.R. Dixon, J.T. Wilson, P.L. Pascoe [et al.] // *Mutagenesis*. – 1999. – Vol. 14, №4. – P. 375–383.
52. Nishimura H. Teratogenic effects of sodium chloride in mice / H. Nishimura, S. Miyamoto // *Acta Anat. (Basel)*. – 1969. – Vol. 74, №1. – P. 121–124.
53. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). – [Электр. ресурс]. – Режим доступа: <http://ccinfoweb2.ccohs.ca/rtecs/records/VZ4725000.html>.
54. Айзман Р.И. Водно-солевой обмен материнского и плодового организмов при гидратации в различные периоды беременности / Р.И. Айзман, С.К. Быструшкин, Ю.В. Склянов // *Физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. – 1992. – Т.78, №6. – С. 97–104.
55. Елькова Н.Г. Формирование водно-солевого гомеостаза при нормальном и нарушенном эмбриогенезе у крыс: автореф. дис. ... к. биол. н. / Н.Г. Елькова. – Новосибирск, 1989. – 24 с.
56. Pandurski F. Electrolyte studies of the amniotic fluid / F. Pandurski // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 1991. – Vol. 30, №3. – P.5–7.
57. Topozada M. Intrauterine administration of drugs for termination of pregnancy in the second trimester //



M. Topozada, A.A. Ismail // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. – 1990. – Vol. 4, №2. – P. 327–349.

58. American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information 2013. – Bethesda: MD, 2013. – P. 3323.

59. Gustavii B. Intra-amniotic and extra-amniotic injection of sodium chloride solution: amniotic fluid salinity and abortifacient effect / B. Gustavii // Am. J. Obst. Gyn. – 1974. – Vol. 118, №2. – P. 218–222.

60. Role of anion gap and different electrolytes in hypertension during pregnancy (preeclampsia) / M.K. Kashyap, S.V. Saxena, M. Khullar [et al.] // Mol. Cell Biochem. – 2006. – Vol. 282, №1-2. – P. 157–167.

61. Novel ideas about salt, blood pressure, and pregnancy / N. Rakova, D.N. Muller, A.C. Staff [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 101-102. – P. 135–139.

62. Increased Na<sup>+</sup> intake during gestation in rats is associated with enhanced vascular reactivity and alterations of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> function / K. Auger, A. Beauséjour, M. Brochu, J. St-Louis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287, №4. – P. H1848–H1856.

63. Hayashi S. Experimental studies on toxemia of pregnancy: relationship between sodium chloride and hypertension in pregnancy / S. Hayashi // Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. – 1984. – Vol. 36, №8. – P. 1230–1238.

64. A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring / K. Maruyama, S. Kagota, B.N. Van Vliet [et al.] // Life Sci. – 2015. – Vol. 136. – P. 42–51.

65. High salt intake causes adverse fetal programming-vascular effects beyond blood pressure / G. Piecha, N. Koleganova, E. Ritz et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, №9. – P. 3464–3476.

66. Salt intake during pregnancy alters offspring's myocardial structure / E.N. Alves-Rodrigues, M.M. Veras, K.T. Rosa // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 23, №5. – P. 481–486.

67. Bingham E. Patty's Toxicology / E. Bingham, B. Cohn, C.H. Powell. – New York: John Wiley & Sons, 2001. – Vol. 3. – P.785.

УДК 615.099.092:616-092.9:615.272.2:546.33+546.131

## ГОСТРА ТА СПЕЦИФІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ НАТРІЮ ХЛОРИДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчи́га**

*Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна*

Узагальнено дані щодо токсикологічних властивостей натрію хлориду (гостра та специфічна токсичність). За класифікацією Hodge H.C., Sterner J.H. натрію хлорид може бути віднесено до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності, 5000 < LD<sub>50</sub> < 15000 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні концентрованих розчинів щурам та горобцям. На тлі надвисоких, нефізіологічних доз натрію хлориду можлива активація канцерогенезу (показано на щурах відносно епітелію шлунка та сечового міхура з використанням ініціації), *in vitro* можлива генотоксичність, спричинена різкими змінами осмотичних властивостей середовища. Проте, у діапазоні доз, що надходять до організму в

складі харчових джерел (які не перевищують рекомендованого ВООЗ рівня), із лікарськими засобами (що застосовуються згідно з призначенням лікаря) та внаслідок професійних контактів (із дотриманням вимог техніки безпеки), натрію хлорид можна розглядати як речовину без генотоксичних та канцерогенних властивостей. Щодо репродуктивної токсичності, надлишкове надходження натрію хлориду є чинником обтяження перебігу вагітності та несприятливого впливу на стан здоров'я нащадків. Окремого розгляду потребують механізми патологічного впливу гіпернатрієвого раціону як складової «хвороб цивілізації» та необхідність корекції мінерального складу раціону.

**Ключові слова:** натрію хлорид, гостра токсичність, канцерогенні властивості, генотоксична дія, репродуктивна токсичність.

УДК 615.099.092:616-092.9:615.272.2:546.33+546.131

## ОСТРАЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НАТРИЯ ХЛОРИДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчи́га**  
*Национальный фармацевтический  
университет, г. Харьков, Украина*

Обобщены данные о токсикологических свойствах натрия хлорида (острая и специфическая токсичность). По классификации Hodge H.C., Sterner J.H. натрия хлорид может быть отнесен к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности, 5000 < LD<sub>50</sub> < 15000 мг/кг) при внутрижелудочном введении концентрированных растворов крысам и воробьям. На фоне сверхвысоких, нефизиологических доз натрия хлорида возможна активация канцерогенеза (показано на крысах относительно эпителия желудка и мочевого пузыря с применением инициации), *in vitro* возможна генотоксичность, обусловленная резкими изменениями осмотических свойств среды. Однако, в диапазоне доз, поступающих в организм с пищевыми источниками (не превышая уровня, рекомендованного ВОЗ), с лекарственными препаратами (используемыми по назначению врача) и вследствие профессиональных контактов (при соблюдении требований техники безопасности), натрия хлорид может рассматриваться как вещество без генотоксических и канцерогенных свойств. В аспекте репродуктивной токсичности, избыточное потребление натрия хлорида является фактором отягощенного течения беременности и неблагоприятного влияния на состояние здоровья потомков. Отдельного рассмотрения требуют механизмы патологического влияния гипернатриевого рациона как составляющей «болезней цивилизации» и необходимость коррекции минерального состава рациона.

**Ключевые слова:** натрия хлорид, острая токсичность, канцерогенные свойства, генотоксическое действие, репродуктивная токсичность.

UDC 615.099.092:616-092.9:615.272.2:546.33+546.131

## ACUTE AND SPECIFIC TOXICITY OF SODIUM CHLORIDE (A LITERATURE REVIEW)

**S.Yu. Shtrygol', O.V. Tovchiga**

*National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine*

The review summarizes verified data on the toxicological properties of sodium chloride (acute and specific toxicity). According to the classification of Hodge H.C., Sterner J.H., sodium chloride belongs to practically non-toxic substances (V toxicity class,  $5000 < LD_{50} < 15000$  mg/kg) in intragastric administration of concentrated solutions to rats and sparrows. Against the background of extremely high, non-physiological doses of sodium chloride activation of carcinogenesis is possible (shown in rats, with initiation used, considering gastric epithelium and bladder epithelium), and genotoxicity can be caused in vitro by severe changes in osmotic properties of the medium by this substance. However, in the dose

range, available from food sources (not exceeding the level recommended by the WHO), drugs (used as recommended by doctor), and as a result of professional contacts (in accordance with safety requirements), sodium chloride can be considered to be a substance without genotoxic and carcinogenic properties. As for reproductive toxicity, excessive intake of sodium chloride is a factor deteriorating pregnancy course as well as prognosis for health status of descendants. Further consideration is needed to elucidate the mechanisms of pathological influence of hypersodium diet as an integral part of the "diseases of civilization" and the necessity of correction of the diet mineral composition.

**Key words:** sodium chloride, acute toxicity, cancerogenicity, genotoxic action, reproductive toxicity.

Вперше поступила в редакцію 05.05.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

### Биографии

### Biographies

УДК 613;614;001

## НАУКОВА СПАДЩИНА АКАДЕМІКА ЄВГЕНА ГНАТОВИЧА ГОНЧАРУКА

**А.М.Сердюк Р.В.Савіна, С.І.Гаркавий**

*ДУ «Інститут Громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва НАМН України»  
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця*



### Вступ

Багато поколінь санітарних лікарів, науковців, докторів і кандидатів медичних наук в Україні й на теренах усього бувшого Радянського Союзу довгі роки будуть з вдячністю і щирою повагою згадувати ім'я Євгена Гнатовича Гончарука, - його доброзичливість і батьківську підтримку на тернистому шляху сходження до наукового Олімпу.

Видатний вчений-гігієніст, яскрава особистість, педагог від Бога і просто порядна шляхетна людина,

Євген Гнатович залишив солідну наукову спадщину, яка буде ще багато десятиліть виховувати майбутніх лікарів профілактичної медицини. Своїми науковими розробками він заклав підвалини гігієни ґрунту і концептуальні основи гігієнічного нормування екзогенних хімічних речовин у цьому важливішому життєвому середовищі.

Є. Г. Гончарук пройшов не простий життєвий шлях від злиденного дитинства до всесвітньо відомого академіка п'яти академій! «...доля випробувала його,