

УДК 577.1

ВЛИЯНИЕ НИТРАТОВ И НИТРИТОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Жиляев В.А.¹, Басов А.С.¹, Полехина Н.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия, e-mail: vladislav_zhilyaev@mail.ru

Аннотация. В данной статье изучается влияние нитратов и нитритов на организм человека и протекающие в нём процессы, включая их воздействие на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, на формирование иммунного ответа и воспалительной реакции. В работе содержатся сведения об источниках этих соединений, приводятся данные исследований о роли нитратов и нитритов в развитии заболеваний, рассматриваются их положительные эффекты, а также приводятся данные результатов исследования содержания нитратов в свежих овощах и фруктах.

Ключевые слова: нитраты, нитриты, оксид азота, N-нитрозосоединения, метгемоглобинемия, сердечно-сосудистая система.

THE EFFECT OF NITRATES AND NITRITES ON THE HUMAN BODY

Zhilyaev V.A.¹, Basov A.S.¹, Polekhina N.N.¹

¹Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education «Orel State University named after I.S.Turgenev», Orel, Russia, e-mail: vladislav_zhilyaev@mail.ru

Abstract. This article studies the effect of nitrates and nitrites on the human body and the processes occurring in it, including their effects on the cardiovascular system, gastrointestinal tract, on the formation of the immune response and inflammatory response. The paper contains information about the sources of these compounds, provides research data on the role of nitrates and nitrites in the development of diseases, discusses their positive effects, and also provides data on the results of a study of the content of nitrates in fresh vegetables and fruits.

Keywords: nitrates, nitrites, nitric oxide, N-nitroso compounds, methemoglobinemia, cardiovascular system.

Введение

Существующая сейчас проблема соотношения потенциальной пользы для здоровья или рисков, связанных с потреблением диетических продуктов, содержащих нитраты и нитриты, вызывает большой интерес в научном сообществе [1]. Положительный эффект нитратов и нитритов связан с тем, что они являются экзогенными донорами азота для образования NO. Молекулы оксида азота имеют потенциально полезную роль в физиологии и терапии, участвуя как сигнальная молекула, активирующая гуанилатциклазную систему регуляции биохимических процессов в клетке, что вызывает снижение силы сердечных сокращений, изменение тонуса сосудов, предотвращение агрегации тромбоцитов, регуляцию скорости апоптоза и другие эффекты. Многие исследования связывают положительный эффект потребления нитратов, нитритов и оксида азота со здоровьем не только сердечно-сосудистой системы, но и с регуляцией уровня глюкозы и кальция, мышечной сократимостью,

биосинтезом митохондрий, дыханием и регуляцией кровотока. Сообщалось также о гемодинамических эффектах в виде повышения работоспособности и повышения энергии. [2]

В то время как нитрат нетоксичен даже в более высоких дозах, нитрит может причинить серьезный вред в более низких концентрациях. Известно, что нитриты вызывают метгемоглобинемию у младенцев, рак и гипотензию у взрослых, поэтому их потребление ограничено. [2]

Актуальность нашего исследования заключается в том, что в контексте воздействия на здоровье человека нитриты или нитраты и связанные с ними соединения азота, такие как оксид азота (NO), вызывают растущую научную полемику в мировом сообществе. Ежегодно появляются новые данные относительно положительных и отрицательных эффектов данных соединений. По данным ряда исследований превышение допустимой концентрации нитратов и нитритов в продуктах питания, в питьевой воде способно спровоцировать ряд заболеваний, что говорит о важности изучения данного вопроса и мониторинга концентраций нитратов и нитритов в пище.

Целью проводимого исследования стало изучение влияния нитратов и нитритов на организм человека, анализ уровня содержания нитратов в овощах и фруктах и определение степени риска для здоровья человека от полученных концентраций веществ в исследуемых продуктах питания.

Методика исследования

С помощью прибора Greentest 5 был выполнен экспресс-анализ содержания нитратов в свежих овощах и фруктах.

Для исследования были взяты следующие образцы продуктов: яблоки, бананы, огурцы, морковь, свёкла и молодая белокачанная капуста. Измерение проводилось в нескольких точках продукта.

Результаты и обсуждения

Нитраты и нитриты широко распространены в окружающей среде и встречаются в природе в растительных продуктах (овощах) и воде. Согласно исследованиям американских ученых, около 80-85% воздействия нитратов на человека приходится на овощи. Другими источниками нитратов в рационе человека являются фрукты, злаки, вода, мясные продукты и терапевтические средства для лечения стенокардии [1].

Уровни нитратов могут значительно различаться во фруктах и овощах в зависимости от многих биологических и абиотических факторов. Уровень нитритов, как правило, относительно низок в свежих, неповрежденных овощах, но может увеличиваться в овощах, богатых нитратами, после сбора урожая, особенно при хранении при комнатной температуре. [3]

Вклад питьевой воды в потребление нитратов обычно невелик (менее 14%). Однако, в некоторых особенно сельскохозяйственных районах, концентрация нитратов в питьевой воде выше из-за стока и сброса сточных вод и некоторых промышленных отходов. Рекомендуемый ВОЗ уровень питьевой воды составляет 50 мг/л для нитратов (как NO₃-) и 3 мг/л для нитритов (NO₂-). ВОЗ также установила норму содержания нитритов в питьевой воде на уровне 0,2 мг/л при длительном воздействии. [4]

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приводит данные, основанные на риске метгемоглобинемии, чтобы установить допустимую суточную дозу (ДСП) нитратов на уровне 3,7 мг/кг массы тела в день, что эквивалентно 222 мг нитратов в сутки для взрослого человека весом 60 кг, и нитрит 0,07 мг/кг массы тела в день, что эквивалентно 4,2 мг нитрита в день для взрослого человека весом 60 кг [4].

Двумя основными факторами, определяющими содержание нитратов во фруктах и овощах, являются их виды и количество нитратов в почве. Некоторые виды овощей, такие как зеленые листовые овощи (среднее содержание нитратов около 975–3624 мг/кг) и свекла (среднее содержание нитратов около 1992 мг/кг), от природы имеют высокое содержание нитратов; однако факторы окружающей среды могут привести к большим различиям между образцами. К этим факторам относятся сезонные различия и нарушение нормального роста растений, приводящее к накоплению нитратов в листьях, стеблях растений вследствие изменения фотосинтетического превращения растительных нитратов в аминокислоты. Кроме того, методы ведения сельского хозяйства, приводящие к порче продукции, ранний сбор урожая, условия хранения и транспортировки, методы обработки и приготовления пищи также приведут к значительным колебаниям содержания нитратов в овощах и фруктах. [5]

Нитраты и нитриты также могут использоваться в качестве добавок в пищевых продуктах животного происхождения. Нитриты (нитрит натрия — E249, нитрит калия — E250) и нитраты (нитрат натрия — E251, нитрат калия — E252) разрешены в качестве пищевых добавок в Европейском Союзе в соответствии с Регламентом Комиссии (ЕС) № 1129/2011. Они используются в пищевых продуктах для стабилизации переработанного мяса и сыра. Регламент определяет максимальное количество нитритов и нитратов, которое может быть добавлено в качестве пищевой добавки во время обработки пищевых продуктов. Количество нитрита, разрешенное для использования в переработанном мясе, в настоящее время составляет 150 мг/кг, за исключением стерилизованных мясных продуктов, для которых ограничение составляет 100 мг/кг. Нитриты добавляют к мясу в качестве консерванта, так как они предотвращают окисление жирных кислот, предотвращая прогорклость и контролируя *Clostridium botulinum*. Воздействие нитритов от обработанного мяса составляет лишь относительно небольшое количество общего воздействия нитритов с пищей (5-7%). [6]

Влияние на здоровье людей из-за воздействия на человека нитратов и нитритов с пищей может варьироваться в зависимости от образа жизни (статус курения, физическая подготовка, характер питания), физиологических факторов (возраст, кислотность желудка, риск атеросклероза, ожирение) и факторов окружающей среды (концентрация сульфатов в воде, состояние почвы, методы приготовления и хранения пищи). Учитывая эти разнообразные параметры, воздействие нитратов и нитритов с пищей сильно различается, что чрезвычайно затрудняет вывод упрощенных диетических рекомендаций по потреблению нитратов и нитритов. [4]

Ряд исследований показал высокие уровни нитратов в слюне после введения нитратов добровольцам. Высокие концентрации нитратов в слюне возникают благодаря активному поглощению системно поглощенных нитратов слюнными железами и секреции в слюну. Количественная оценка состоит в том, что около 25% поглощенных нитратов секретируется обратно в слюну. Доля нитратов в слюне восстанавливается до нитрита комменсальными бактериями, расположенными главным образом у основания языка. По-видимому, существует прямая связь между концентрациями нитратов и нитритов в слюне и нитратами, поступающими в организм человека с пищей, так что около 20% нитратов слюны восстанавливается до нитрита в полости рта. [3]

Нитриты играют особую роль в физиологии человека. Некоторые из физиологических свойств, связанных с NO, полученным из нитрита у человека, связаны с артериальным давлением, иммунным ответом, образованием биопленки. Однако в кислой среде или в условиях окислительного стресса он может быть преобразован в ряд активных форм азота. К активным формам азота относятся оксид азота (NO), диоксид азота (NO₂) и пероксинитрит (ONOO⁻), NO₂ и ONOO – наиболее реакционноспособные соединения. В живых системах их образование регулируется за счет того, что они участвуют в разнообразных биологических функциях. Однако его неконтролируемое внутриклеточное присутствие вызывает значительную токсичность, поскольку он может воздействовать на различные биомолекулы, включая белки, ДНК, липиды и углеводы. Таким образом, появление нитритов и NO на относительно высоких уровнях в условиях нитрозативного стресса может быть связано с рядом неблагоприятных событий, таких как мутагенез, канцерогенез. [1]

Метаанализ, опубликованный в период с 1985 по 2016 год, в котором приняли участие более 4,7 миллиона человек из 49 и 51 международного когортного исследования и исследования «случай-контроль» нитратов и нитритов, соответственно, оценил влияние высокого или низкого потребления нитратов и нитритов с пищей на специфические для конкретного места риск рака. Выявлена значительная связь между высоким содержанием

нитритов в рационе и повышенным риском развития глиомы у взрослых, рака щитовидной железы и незначительная тенденция к повышению риска рака желудка. [7]

Китайские исследователи из Нанкинского университета провели впечатляющий метаанализ литературы о влиянии потребления нитратов, нитритов и нитрозаминов с пищей на риск развития рака желудка. Их подробный анализ опубликованных результатов предполагает связь между потреблением нитратов с пищей и снижением заболеваемости раком желудка, тогда как потребление нитритов и N-нитрозаминов увеличивает этот риск. Они обосновали это явление тем, что пищевые нитраты в основном обеспечивались овощами, и любой защитный эффект может отражать другие защитные соединения (такие как антиоксиданты или витамины), а не нитраты. Результаты, полученные некоторыми исследовательскими группами указывают на то, что потребление с пищей нитратов и нитритов из животных источников положительно связано с почечно-клеточным раком. Тесты, проведенные американскими учёными указывают на повышенный риск рака щитовидной железы у людей, потребляющих большое количество нитритов. [1]

Известными факторами, изменяющими восприимчивость к развитию рака в пищеварительной системе, являются воспалительные заболевания кишечника, высокое потребление красного мяса, диеты, богатые аминами, курение и диетическое потребление ингибиторов эндогенного нитрозирования (например, витамина С). Лица с повышенным уровнем эндогенного образования канцерогенных N-нитрозосоединений с большей вероятностью подвергаются риску. Эти группы лиц необходимо учитывать при попытке провести анализ соотношения риска и пользы для потребления нитратов. Экологические и когортные исследования в целом не дают статистически значимых доказательств связи между потреблением нитратов и раком желудка, толстой или прямой кишки. Необходимы молекулярно-эпидемиологические исследования, направленные на совершенствование методов оценки воздействия в восприимчивых подгруппах. Этот подход требует разработки биомаркеров, которые позволяют количественно определять индивидуальные уровни воздействия эндогенной нитрозации и N-нитрозосоединений, а также методов точной количественной оценки факторов, опосредующих воздействие. [8]

Наиболее широко рассматриваемым и описываемым преимуществом приема нитратов и нитритов является их положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Потенциальное свойство неорганических нитратов и нитритов превращаться в NO, ключевой регулятор сосудистого гомеостаза и естественный вазодилататор, выделило эти анионы в качестве терапевтических вариантов при сосудистых аномалиях и гипертонических состояниях. Пищевые добавки с нитратом натрия в дозе 150 мкмоль / кг массы тела (~ 300 г шпината) могут улучшить эндотелиальную дисфункцию и жесткость сосудов у субъектов с

умеренно повышенным сердечно-сосудистым риском. Также сообщалось о других сердечно-сосудистых защитных эффектах после приёма нитратов и нитритов, которые в себя включают антитромбоцитарную активность, гиполипидемические и противовоспалительные эффекты, улучшение кровотока в гипоксической и ишемической ткани. В нескольких клинических исследованиях наблюдалось улучшение эндотелиальной дисфункции и эффект снижения артериального давления после приема неорганических нитратов и свекольного сока с высоким содержанием нитратов. [9]

Христос Раммос и его коллеги из Дюссельдорфа исследовали эффект 4-недельного испытания приема нитрата натрия у пожилых добровольцев с гипертензией и обнаружили, что жесткость сосудов значительно улучшилась у добровольцев, принимавших нитраты. Важность открытия состоит в том, что жесткость сосудов имеет тенденцию к естественному увеличению с возрастом. [5]

Благоприятные эффекты на метаболизм липидов и липопротеинов являются другими потенциальными свойствами неорганических нитратов и нитритов. Введение нитрата натрия на моделях диабетических крыс значительно снижало уровень триглицеридов в сыворотке крови, общего холестерина и ЛПНП и повышало уровень ЛПВП. У людей с риском сердечно-сосудистых заболеваний 30-дневный прием пищевых нитратов нормализовал концентрацию ТГ. [9]

Тем не менее, использование нитритных солей для контроля АД так и не получило широкого распространения. Это связано с опасениями, связанными с реакциями между нитритом и оксигемоглобином, генерирующими метгемоглобин. Если уровень метгемоглобина повышается $>10\%$, то доля кислорода, связанного с гемоглобином, становится недостаточной для удовлетворения метаболических потребностей, что провоцирует симптоматическую гипоксемию, несмотря на адекватную оксигенацию. [6]

Младенцы особенно уязвимы к метгемоглобинемии из-за высокого потребления овощей, богатых нитратами, а также того факта, что только после трехмесячного возраста организм начинает вырабатывать фермент, который восстанавливает способность гемоглобина переносить кислород. В связи с этим исследования колодезной воды после Второй мировой войны в сельских районах Америки, в которых были зарегистрированы случаи младенческой метгемоглобинемии, привели к созданию нормативно-правовой базы для контроля уровня нитратов в такой воде на уровнях <50 мг/л. [6]

Организм взрослого человека может постоять за себя, превращая с помощью ферментов часть метгемоглобина в нормальный гемоглобин, тем самым уменьшая выраженность симптомов интоксикации. В организме маленького ребенка не происходит обратных превращений, поэтому отравление нитратами дети переносят тяжелее, чем

взрослые, и процент летальных исходов выше, хотя точной статистики по этому поводу нет. [10]

Результаты исследований *in vitro* и на животных показывают, что неорганический нитрат / нитрит можно рассматривать как альтернативный источник эндогенного NO, который может усиливать сигнальный путь инсулина, поглощение глюкозы и ослаблять резистентность к инсулину и осложнения диабета. Было показано, что NO участвует в качестве критической сигнальной молекулы в поглощении глюкозы, а неорганические нитраты и нитриты выделяются в качестве потенциальных терапевтических агентов при резистентности к инсулину при диабете 2 типа. Нитрат / нитрит может увеличить секрецию инсулина за счет увеличения кровотока островков поджелудочной железы и активации гуанилилциклазы и пути цГМФ; нитрат / нитрит также улучшает резистентность к инсулину и поглощение глюкозы за счет увеличения экспрессии гена GLUT4. Кроме того, нитраты / нитриты увеличивают нитрозирование и инсулиннезависимую транслокацию GLUT4, также увеличивают поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью. Нитрат также ингибирует продукцию активных форм кислорода в адипоцитах и активность дефосфорилирования белок-тирозинфосфатазы 1B, тем самым облегчая фосфорилирование субстрата рецептора инсулина и последующую транслокацию GLUT4 и поглощение глюкозы. [9]

Кроме того, NO является мощным противовоспалительным медиатором. Возможно, в основе этой особенности биологической активности NO лежит его способность ингибировать рекрутирование лейкоцитов, что является ключевой особенностью воспалительных реакций. В настоящее время достоверно установлено, что системное лечение нитритами (преимущественно NaNO₂) приводит к снижению количества провоспалительных лейкоцитов в очагах воспаления. Это было продемонстрировано на множестве разных животных моделей у нескольких разных видов, в том числе на индуцированном декстраном сульфатом натрия воспалении толстой кишки в качестве модели колита у крыс; воздействие газообразного хлора как модель экологической токсичности и потенциального химического оружия у мышей; индуцированная эластазой эмфизема легких на мышинной модели и трансплантация легких у крыс. Во всех этих моделях снижение воспалительных реакций коррелирует с уменьшением количества клеток, и во многих случаях это связано конкретно с уменьшением количества нейтрофилов. [6]

При проверке продуктов с помощью прибора Greentest 5 были замечены сильные колебания содержания нитратов в различных их частях, что объясняется неравномерным распределением нитратов в плоде. Значение нитратов варьировалось от <30 мг/кг до 3100 мг/кг, при этом самые высокие концентрации наблюдались в овощных продуктах. Наибольшая

концентрация нитратов определялась в пробах свёклы в верхней части сердцевины (3100 мг/кг), что соответствует высокому уровню содержания нитратов (при норме их содержания в данном овоще 1400 мг/кг) и в пробах капусты в кочерыжке (1600 мг/кг), что соответствует повышенному содержанию нитратов (при норме их содержания в данном овоще 900 мг/кг). Кроме того, повышенное содержание нитратов было зафиксировано в бананах в верхней внутренней части плода (280 мг/кг) при допустимом значении содержания нитратов в данном продукте 200 мг/кг. Концентрация нитратов в других продуктах находилась в пределах допустимых значений. Более подробные данные полученных результатов отражены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования

Наименование пищевого продукта	Номер пробы пищевого продукта	Обнаруженная концентрация нитратов, мг/кг	Предельно допустимая концентрация нитратов, мг/кг
Яблоки новый урожай	1-9	<30	60
Бананы	1 2 3 4 5 6	<30 40 <30 80 280 70	200
Огурцы короткоплодные пупырчатые	1 2 3 4 5 6	110 140 60 40 70 80	400
Морковь	1 2 3 4 5 6	50 <30 40 50 40 40	400

Свекла	1	1200	1400
	2	2500	
	3	560	
	4	520	
	5	290	
	6	2400	
	7	3100	
	8	2500	
	9	1400	
Капуста молодая белокачанная	1	1300	900
	2	1400	
	3	690	
	4	90	
	5	180	
	6	<30	
	7	1600	
	8	1400	
	9	980	
	10	340	
	11	220	
	12	70	

Заключение

Таким образом, содержание нитратов и нитритов в продуктах питания населения РФ требует большего контроля. Анализ уровня степени риска для здоровья человека высоких концентраций нитратов, включённых в работу анаэробных бактерий желудочно-кишечного тракта человека, позволяет сделать вывод о высокой токсичности продукта. Превращение соединений азота в нитриты и включение их в метаболизм в виде нитрозаминов повышает риск развития различных патологий желудочно-кишечного тракта, например, развитие рака. Однако, нельзя не учитывать преимущество азотистых соединений в регуляции физиологических проявлений организма человека, изменяя ход и направление биохимических реакций. Таким образом осуществляя контроль артериального давления, улучшая сердечно-сосудистую систему, оказывая благоприятные эффекты на метаболизм липидов и липопротеинов, обеспечивая потенциальное улучшение толерантности к глюкозе и инсулину и мощный противовоспалительный антимикробный эффект.

Список литературы:

1. Karwowska M., Anna Kononiuk A. Nitrites in Food—Risk for Nitrosative Stress and Benefits // *Antioxidants* 2020. 9, 241
2. Shah I., Petroczi A., James R.A., Naughton D. P Determination of Nitrate and Nitrite Content of Dietary Supplements Using Ion Chromatography // *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 2013
3. Survey of nitrates and nitrites in food and beverages in Australia // URL:<https://www.foodstandards.gov.au/science/surveillance/documents/Survey%20of%20nitrates%20and%20nitrites%20Attach%201.pdf> (дата обращения: 3.06.2022)
4. Keller R. M., Beaver, Laura PhD, MS; Prater, M. Catherine; Hord, Norman G. Dietary Nitrate and Nitrite Concentrations in Food Patterns and Dietary Supplements//*Nutrition Today*, 2020. Vol. 55, No. 5, 218-226.
5. Jacklyn J., Amanda J. // *Nutrition Research Reviews* // Volume 30, Issue 2, December 2017 , pp. 247 - 264
6. Kapil V., Khambata R. S., Jones D. A. , Rathod K., Primus C., Massimo G., Fukuto J. M., Ahluwalia A., Garland C.J. The Noncanonical Pathway for In Vivo Nitric Oxide Generation: The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway // *Pharmacological Reviews* July 2020. Vol. 72 , No. 3, 692-766
7. Andrea S. // *Dietary Nitrates/Nitrites and Cancer* // July 27, 2018
8. Powlson D., Addiscott T.M., Benjamin N., Cassman K. When Does Nitrate Become a Risk for Humans? // *Journal of Environmental Quality*, 2008. Vol. 37, No. 2:291-295.
9. Bahadoran, Z., Ghasemi A., Mirmiran P // Beneficial effects of inorganic nitrate/nitrite in type 2 diabetes and its complications.// *Nutr Metab* 12, 16, 2015.
10. Portnov A. Poisoning with nitrates and nitrites URL: https://m.iliveok.com/health/poisoning-nitrates-and-nitrites_128990i15958.html (Дата обращения: 4.06.2022)