

© Карлова О. О.

УДК 615.916\*1:546.815/.819:616-002

**Карлова О. О.**

## ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАРКЕРІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)

Дана робота виконувалась у рамках планової науково-дослідної роботи Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця «Органи нервової, імунної та сечостатевої систем в умовах експериментального пошкодження», № держ. реєстрації 0112U001413.

**Вступ.** Однією з причин виникнення та прогресування серцево-судинної патології є вплив важких металів, зокрема свинцю, на організм людини [3].

Численними дослідженнями останніх років доведена роль свинцю як хімічного фактору у формуванні багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема раннього атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [3].

Вплив свинцю сприяє розвитку оксидативного стресу, викликає формування ендотеліальної дисфункції та порушенню синтезу у системі оксиду азоту [5].

В літературних джерелах доведена пряма та опосередкована вазотоксична дія свинцю на судинну стінку та метаболізм оксиду азоту [5], який виступає як показник формування ендотеліальної дисфункції.

Індукція оксиду азоту вивчена при таких кардіоваскулярних захворюваннях, як гіпертонічна хвороба, гострий інфаркт міокарда, кардіоміопатія та відіграє важливу роль у розвитку пошкоджень міокарда при багатьох серцево-судинних захворюваннях [5].

Однак, при оцінюванні показників оксидативного стресу, стану системи оксиду азоту та його основних метаболітів виникає суттєва низька питань при спробі оцінки інтенсивності зазначених показників.

З'ясовано, що пре- та постаналітичні помилки, висока біологічна варіабельність зазначених параметрів, не завжди досяжна прийнята точність вимірювання окремих показників та інші фактори, створюють негативні умови для клінічної інтерпретації отриманих результатів.

**Мета даного дослідження** вивчення прогностичної цінності показників оксидативного стресу та системи оксиду азоту при експозиції свинцем.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом біомедичних досліджень були 203 працівника кабельних мереж, всі чоловіки, віком 38–47 р. З них 146 – електромонтера кабельних мереж, зі стажем роботи у професії 8–9 років склали основну групу, а 57 працівників інших професій – контрольну групу.

Клінічні обстеження працівників у відповідності до наказу МОЗ України від 21 травня 2007 року № 246 здійснювали на базі ДПС МСЧ № 18 МОЗ України.

В залежності від кількості свинцю крові пацієнти були розподілені на 3 групи. До 1-ї групи увійшли особи, що віднесені до небезпечних (загрозливих здоров'ю) рівнів свинцю крові ( $2,12 \pm 0,013$  мкмоль/л); до другої віднесені пацієнти з допустимим вмістом свинцю крові (з вираженою астено – вегетативною симптоматикою) – рівень свинцю  $1,92 \pm 0,013$  мкмоль/л; до 3-ої групи віднесені пацієнти з допустимим вмістом свинцю крові (з окремими симптомами астено – вегетативного синдрому комплексу) – рівень свинцю  $1,72 \pm 0,028$  мкмоль/л.

Усі обстежені пацієнти були особами чоловічої статі. Середній вік пацієнтів 1-ї групи (51 особа) склав  $43,5 \pm 1,3$  років; 2-ї (46 осіб) –  $39,9 \pm 1,8$  років; 3-ї (49 осіб) –  $40,3 \pm 1,4$  років. У контрольну групу увійшли 57 практично здорових чоловіків, середній вік яких склав  $44,7 \pm 1,5$  роки. Пацієнти основної та контрольної групи були репрезентативними за віком та статтю.

- Всім пацієнтам досліджуваних груп були проведені наступні обстеження:

- Вміст метаболітів активних форм кисню, який оцінювали за рівнем ТБК- активних продуктів кисню (ТБК-АПК) у плазмі крові [8].

- Стан ПОЛ – за вмістом дієнових кон'югатів, який визначали за допомогою стандартної методики [2].

- Стан антиоксидантної системи відображував вміст супероксиддисмутази (СОД) [6].

- Продукцію оксиду азоту визначали по сумарному вмісту нітрит/нітратів у плазмі крові за допомогою реакції Гріса [11].

- Рівень метаболітів оксиду азоту оцінювали по вмісту S-нітрозотіолів [1, 11].

- Окиснювальну модифікацію білків визначали за вмістом 2,4 динітрозильних комплексів заліза [1].

- Вміст кальцію визначали за стандартною методикою [7].

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програмного забезпечення Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Усі дані, розподіл яких наближався до нормального, представлені як середнє та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ), інші дані – як  $M$  та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кореляційний аналіз проводили з розрахунком парного коефіцієнту кореляції Пірсона, з визначенням

Показники стану перекисного окиснення ліпідів та системи оксиду азоту у працівників, експонованих свинцем

Показники	Одн. виміру	I група	II група	III група	Показники здорових осіб
Клас небезпеки Pb-K	мкмоль/л	Небезпечні (загрозливі для життя)	Допустимі (носійство металу)	Допустимі (носійство металу)	Оптимальні (фізіологічна норма)
E220 (діє нові кон'югати)	у. о.	2,2±0,02*	2,8±0,01*	1,17±0,01*	0,80±0,10
СОД	(ОД/мг білка)	0,17±0,03*	0,18±0,01*	0,22±0,01	0,25±0,02
ТБК-АП	мкмоль/мл	1,50±0,01*	1,26±0,02*	1,12±0,02	1,04±0,05
Сума нітрат-нітрит (NO)	мкмоль/л	6,93±0,09*	6,98±0,1*	7,01±0,04*	4,69±0,04
Кальцій	мкмоль/л	1,96±0,018*	2,45±0,018*	2,41±0,013*	2,55±0,035
Вміст S-нітрозотіолів	нмоль/мл	1,99±0,02*	1,75±0,01*	1,54±0,02*	0,85±0,05
Вміст 2,4-ДНКЗ (динітрозильні комплекси заліза)	мкмоль/л	6,03±0,04*	5,96±0,04*	5,08±0,06*	4,13±0,35

Примітка: \* вірогідні відмінності показників у хворих основної та контрольної груп (P<0,05).

його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

Для оцінки діагностичної ефективності окремих показників нами визначалась діагностична (прогностична) значимість для окремих рівнів. Проводили розрахунок таких параметрів: чутливість, специфічність, діагностична точність (ефективність), відносні ризики. Для всіх діагностичних характеристик визначався довірчий інтервал та проведена перевірка їх статистичної значимості на рівні не нижче 95%. Використана методика ROC-аналізу для визначення порогових рівнів показників, що використані як маркери ступеню мікросатурнізму.

Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вищим за 5% –  $p < 0,05$ , та рівня похибки другого роду ( $\beta$ ) не вищим за 20%.

Оцінка всіх параметрів аналізу проводилась з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижчим за 95% ( $p < 0,05$ ).

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проводився з використанням пакету статистичного аналізу Stata 12.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Як свідчать дані таблиці 1, у 1-ї групи працівників вміст E220 (дієнові кон'югати) сягав 2,2±0,02 у. о., що у 2,75 рази перевищує показники групи практично здорових осіб 0,80±0,10 у. о. ( $p < 0,05$ ). Визначено статистично значиме зниження у 1,47 разу ( $p < 0,05$ ) активності СОД відносно значень практично здорових осіб (0,17±0,03 ОД/мг білка;  $p < 0,05$ ) та статистично значиме перевищення у 1,44 разу вмісту ТБК-АП (активних продуктів) кисню (1,50±0,01;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з таким у групі практично здорових осіб (1,04±0,05 ОД/мг білка;  $p < 0,05$ ). Показник суми нітрат-нітрит склав 6,93±0,09 мкмоль/л, що у 1,47 разів перевищувало значення практично здорових осіб 4,69±0,04 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Вміст S-нітрозотіолів для I групи працівників мав

максимальні значення та встановив 1,99±0,02 нмоль/мл, що у 2,34 рази перевищувало значення практично здорових осіб 0,85±0,05 нмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Вміст 2,4-ДНКЗ (динітрозильні комплекси заліза) сягав 6,03±0,04 мкмоль/л, що у 1,46 разів перевищує значення практично здорових осіб 4,13±0,35 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Вміст кальцію відповідав 1,96±0,018 мкмоль/л, що статистично нижче показників практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

У 2-ї групи працівників вміст дієнових кон'югатів E220 склав 2,8±0,01 у. о., що у 3,5 рази перевищує значення практично здорових осіб 0,80±0,10 у. о. ( $p < 0,05$ ). Вміст СОД встановив 0,18±0,01 ОД/мг білка, що статистично нижче показнику практично здорових осіб у 1,38 разів (0,25±0,02 ОД/мг білка). Значення ТБК-АП склади 1,26±0,02 мкмоль/мл, що у 1,21 рази перевищує значення практично здорових осіб (1,04±0,05 мкмоль/мл;  $p < 0,05$ ).

Показник суми нітрат-нітрит склав 6,98±0,1 мкмоль/л, що у 1,48 разів перевищувало показники групи практично здорових осіб 4,69±0,04 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Вміст S-нітрозотіолів сягав 1,75±0,01 нмоль/мл, що у 2,05 рази перевищувало значення практично здорових осіб 0,85±0,05 нмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Вміст 2,4-ДНКЗ (динітрозильні комплекси заліза) склав 5,96±0,04 мкмоль/л, що у 1,44 рази перевищує значення практично здорових осіб 4,13±0,35 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Вміст кальцію відповідав 2,45±0,018 мкмоль/л, що статистично нижче показників практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Для 3-ї групи пацієнтів характерні наступні особливості вмісту показників. Встановлено статистично значиме перевищення вмісту E 220 (дієнових кон'югатів) 1,17±0,01 у. о. у 1,46 разу порівняно зі значеннями практично здорових осіб (0,80±0,10 у. о.;  $p < 0,05$ ). Вміст СОД склав 0,22±0,01 ОД/мг білка, що має тенденцію до зниження показника та не виходить за межі практично значень здорових осіб 0,25±0,02 ОД/мг білка.

Значення ТБК-АП сягав 1,12±0,02 мкмоль/мл, що має тенденцію до підвищення показнику у 1,07

**Таблиця 2**  
**Стан системи перекисного окиснення ліпідів та системи оксиду азоту у електромонтерів**

Показники	Порогові значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична ефективність (точність) (%)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
ТБК-АПК	> 1,26	68,18 (52,4 - 81,4)	83,72 (69,3 - 93,2)	76,0	AUC=0,774; p=0,0001
СОД	< 0,18	61,36 (45,5 - 75,6)	79,07 (64,0 - 90,0)	70,2	AUC=0,720; p=0,0001
Дієнові коню'гати	> 1,4	97,73 (88,0 - 99,9)	50,0 (34,2 - 65,8)	73,9	AUC=0,676; p=0,0001
Кальцій	< 2,1	65,91 (50,1 - 79,5)	100 (91,8 - 100,0)	83,0	AUC=0,797; p=0,0001
Сума нітрат-нітрит	≤ 7,0	72,73 (57,2 - 85,0)	44,19 (29,1 - 60,1)	58,5	AUC=0,592; p=0,155
S-нітрозотіоли	> 1,78	72,73 (57,2 - 85,0)	97,67 (87,7 - 99,9)	85,2	AUC=0,909; p=0,0001
2,4-ДНКЗ	> 5,5	90,91 (78,3 - 97,5)	60,47 (44,4 - 75,0)	75,7	AUC=0,783; p=0,001

разів, однак не перевищує значення практично здорових осіб  $1,04 \pm 0,05$  мкмоль/мл.

Показник суми нітрат-нітрит склав  $7,01 \pm 0,04$  мкмоль/л, що у 1,49 разів перевищувало показники групи практично здорових осіб  $4,69 \pm 0,04$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Отриманий показник мав максимальні значення у пацієнтів III групи. Вміст S-нітрозотіолів сягав  $1,54 \pm 0,02$  нмоль/мл, що статично значимо у 1,81 рази перевищувало аналогічний показник групи практично здорових осіб  $0,85 \pm 0,05$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Вміст 2,4-ДНКЗ сягав  $5,08 \pm 0,06$  мкмоль/л, що статистично значимо у 1,23 рази перевищує значення практично здорових осіб  $4,13 \pm 0,35$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Вміст кальцію відповідав  $2,45 \pm 0,018$  мкмоль/л, що статистично нижче показників практично здорових осіб  $2,41 \pm 0,013$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Середні значення отриманих показників перекисного окиснення ліпід та стану показників системи оксиду азоту надані у **табл. 1**.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів, експонованих свинцем, мають місце порушення системи антиоксидантного захисту організму, пов'язані зі значним накопиченням продуктів окиснювального стресу та недостатньої активності антиоксидантної системи.

Надмірна активація процесів ПОЛ в умовах декомпенсації антиоксидантного захисту спричинює формування ендотеліальної дисфункції, яка в свою чергу супроводжується порушенням синтезу у системі оксиду азоту. Вміст оксиду азоту можна оцінювати по рівню суми нітрат-нітрит, що перевищує у всіх обстежених пацієнтів з максимальним значенням у пацієнтів III групи. Зазначені зміни вмісту показників супроводжується накопиченням оксиду азоту у так званих депо, що ми можемо спостерігати по підвищеному вмісту S-нітрозотіолів та 2-4 динітрозильних комплексів заліза, що підвищені у всіх обстежених працівників. Накопичення продуктів

метаболізму оксиду азоту – S-нітрозотіолів та динітрозильних комплексів заліза може служити додатковим чинником розвитку вазоконстрикторних реакцій у пацієнтів, що професійно контактують зі свинцем.

У зв'язку з виявленими відмінностями рівнів досліджуваних показників залежно від концентрації свинцю наступним етапом нашого дослідження було визначення порогових рівнів показників, які мали б прогностичне значення та були асоційовані з припустимими та високими рівнями свинцю. Для цього ми використовували методику

ROC-аналізу з розрахунком параметрів чутливості і специфічності для окремих рівнів показників. Отримана ROC-крива відображає співвідношення істинно позитивного прогнозу (чутливість) до хибнопозитивного прогнозу ( $100 - \text{специфічність}$ ) для всього діапазону значень досліджуваного показника. Оптимальним пороговим рівнем показників для оцінки формування високих концентрацій свинцю є таке значення показника, що характеризується оптимальним балансом чутливості і специфічності (максимальна прогностична ефективність чи точність оцінки).

Для проведення аналізу сформовано дослідну та контрольну групи шляхом розподілу досліджуваних хворих на 2 групи за медіаною вмісту свинцю в крові. При цьому до дослідної групи (групу ризику) увійшли пацієнти з небезпечними концентраціями та частина групи з допустимими концентраціями свинцю вище середнього рівня для цієї підгрупи. Точкою розподілу для формування групи ризику стала медіана концентрації свинцю у крові –  $1,92$  мкмоль/л. Перевищення показника свинцю у крові  $1,92$  мкмоль/л було критерієм формування основної групи. До контрольної групи увійшли пацієнти з нижчою концентрацією свинцю у крові – допустимий рівень (носієство металу).

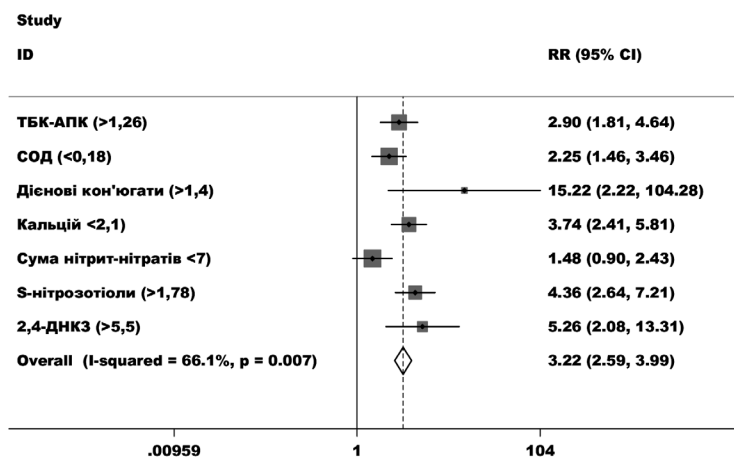
Результати проведеного аналізу адекватності представлених моделей (згідно з коефіцієнтом AUC) і визначення порогових рівнів показників, що асоціюються з небезпечними концентраціями свинцю, наведено у **табл. 2**. Також проведено оцінку відносного ризику виявлення відхилень досліджуваних показників відносно порогового рівня при наявності небезпечних концентрацій свинцю.

Наведені порогові рівні стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту мають високу та статистично значиму прогностичну ефективність (вище 70,0%). Статистично значима

**Оцінки відносного ризику порушень стану ПОЛ та системи оксиду азоту (RR) при небезпечній концентрації свинцю у крові**

Показник	Порогові значення	Відносний ризик відхилення відносно порогового рівня показника (RR)	RR (95% ДІ)
ТБК-АПК	> 1,26	2,90	1,81 – 4,64 *
СОД	≤ 0,18	2,25	1,46 – 3,46 *
Дієнові кон'югати	> 1,4	14,55	2,13 – 99,55 *
Кальцій	≤ 2,1	3,87	2,50 – 5,98 *
Сума нітрат-нітрит	≤ 7,0	1,48	0,90 – 2,43
S-нітрозотіоли	> 1,78	4,36	2,64 – 7,21 *
2,4-ДНКЗ	> 5,5	5,26	2,08 – 13,31 *

**Примітка:** \* – статистично значима оцінка показника відносного ризику ( $p < 0,05$ ); 95% ДІ – довірчий інтервал.



**Рис. Відносний ризик відхилення показників стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту при високих рівнях свинцю у крові.**

оцінка не виявлена тільки для показника сума нітрит-нітратів –  $AUC=0,592$ ;  $p=0,155$ .

При підвищенні концентрації свинцю у крові найбільш суттєво зростає ризик підвищення дієнових кон'югатів (у 14,55 раз), що обумовлюють стан системи перекисного окиснення ліпідів та 2,4-ДНКЗ (5,26 раз) ( $p < 0,05$ ).

У **таблиці 3** показані особливості оцінки відносного ризику порушень стану ПОЛ та системи оксиду азоту (RR) при небезпечній концентрації свинцю у крові.

При проведенні аналізу вивчаємих показників встановлені порогові значення для ТБК-АПК > 1,26; чутливість 68,18%, специфічність 83,72%

( $AUC=0,774$ ;  $p=0,0001$ ). Порогові рівні для  $СОД \leq 0,18$ ; чутливість 61,36 специфічність 79,07 ( $AUC=0,720$ ;  $p=0,0001$ ); для показника дієнових кон'югатів порогові рівні сягали > 1,4; чутливість 97,73, специфічність 50,0 ( $AUC=0,676$ ;  $p=0,0001$ ); для показника кальцію крові  $\leq 2,1$ ; чутливість 65,91 специфічність 100 ( $AUC=0,797$ ;  $p=0,0001$ ).

Статистично значима оцінка не виявлена для показника сума нітрат-нітритів –  $AUC=0,592$ ;  $p=0,155$ . Однак, при аналізі метаболітів оксиду азоту S-нітрозотіоли порогові рівні сягали > 1,78; чутливість 72,73%, специфічність 97,67% ( $AUC=0,909$ ;  $p=0,0001$ ). Для 2,4-ДНКЗ порогові рівні > 5,5; чутливість 90,91%, специфічність 60,47% ( $AUC=0,783$ ;  $p=0,001$ ).

На **рис.** наведено відносний ризик відхилення показників стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту при високих рівнях свинцю у крові.

Встановлено, що модель оцінки відносних ризиків зміни параметрів стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту є гетерогенною –  $I^2=33,5\%$ ,  $p=0,0007$ .

**Висновки.**

1. Встановлено, що у всіх працівників, експонованих свинцем мають місце порушення у системі антиоксидантного захисту організму, пов'язані зі значним накопиченням продуктів окиснювального стресу та недостатньої активності антиоксидантної системи.

2. Надмірна активація процесів ПОЛ в умовах декомпенсації антиоксидантного захисту спричинює формування ендотеліальної дисфункції, яка в свою

чергу супроводжується порушенням синтезу у системі оксиду азоту.

3. Встановлено, що модель оцінки відносних ризиків зміни параметрів стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту є гетерогенною –  $I^2=33,5\%$ ,  $p=0,0007$ .

**Перспективи подальших застосування.** Визначення рівня порогових значень показників сприяє покращенню стратифікації прогнозу ризику ускладнень та формування реалізації профілактичних заходів. Вивчаються порогові рівні показників для показників гуморального імунітету за умов експозиції свинцем, що створює підґрунтя для розробки профілактичних та лікувальних заходів.

**Література**

- Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиоли – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – № 63 (7). – С. 924–938.
- Визначення вмісту дієнових кон'югатів. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под. ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 125.

3. Дмитруха Н. М. Имунотоксична дія свинцю і кадмію як гігієнічна проблема (до патогенезу, діагностики та профілактики інтоксикацій важкими металами) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора біол. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна (медичні науки)» / Н. М. Дмитруха; ДУ «Ін-т медицини праці АМН України». – К., 2010. – 32 с.
4. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистрова, Д. А. Ходов // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
5. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно – сосудистой патологии / Л. А. Лапшина [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 49–53.
6. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. хим. – 1990. – № 36 (2). – С. 88–91.
7. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под. ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 125.
8. Селютин С. Н. Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови / С. Н. Селютин, А. Ю. Селютин, А. И. Паль // Клин. лаб. Диагностика. – 2000. – № 2. С. 8–11.
9. Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В. Е. Марусанов, В. А. Михайлович, И. А. Доманская [и др.] // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 26-30.
10. Чемерис М. Токсикопротеоміка, специфічні властивості ксенобіотиків та підходи щодо індивідуалізації органно-протекторної та детоксикаційної терапії у хворих на токсикодермії / Мар'яна Чемерис, Борис Шейман // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 35-42.
11. Guevara I. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara, J. Iwanejko, A. Dembinska-Kiec [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1998. – № 274 (2), Jun 22. – P. 177–188.
12. Jourdeuil D. Dynamic state of S-nitrosothiols in human plasma and whole blood / D. Jourdeuil, K. Hallen, M. Feelisch [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – № 28 (3). – P. 409-417.

УДК 615.916'1:546.815/.819:616-002

### ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАРКЕРІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ

Карлова О. О.

**Резюме.** Метою даного дослідження було вивчення прогностичної цінності показників оксидативного стресу та системи оксиду азоту при експозиції свинцем. У 146 електромонтерів кабельних мереж які зазнавали виробничого впливу свинцю, проводили дослідження стану вільнорадикального окиснення за допомогою визначення показників дієнових кон'югатів (E220), СОД, ТБК-АПК. Для визначення змін в системі оксиду азоту визначали вміст суми нітрат-нітрит, S-нітрозотіолів та 2-4 динітрозильних комплексів заліза.

Встановлено, що збільшення Pb-K супроводжується дисбалансом у системі ВРО, що проявляється надмірною продукцією дієнових кон'югатів (E220) та ТБК-АПК, з виснаженням антиоксидантного захисту при зниженні вмісту СОД. В системі оксиду азоту відбувається підвищення вмісту суми нітрит-нітрату та накопиченню продуктів його метаболізму у «депо», що підтверджується збільшенням рівня показників S-нітрозотіолів та 2-4 динітрозильних комплексів заліза.

У працівників, експонованих свинцем, встановлені зміни процесів перекисного окиснення ліпідів, та системи оксиду азоту. Встановлено, що модель оцінки відносних ризиків зміни параметрів стану ПОЛ, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту є гетерогенною – I<sub>2</sub> = 33,5%, p = 0,0007.

**Ключові слова:** свинець, специфічність, чутливість, пороговий рівень, оксид азоту, вільнорадикальне окиснення.

УДК 615.916'1:546.815/.819:616-002

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МАРКЕРОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦОМ

Карлова Е. А.

**Резюме.** Целью данного исследования явилось изучение прогностической ценности показателей оксидативного стресса и системы оксида азота при экспозиции свинцом. У 146 электромонтеров кабельных сетей, которые испытывали производственное влияние свинца, проводили исследование состояния свободнорадикального окисления с помощью определения показателей диеновых кон'югат (E220), СОД, ТБК-АПК. Для определения изменений в системе оксида азота определяли содержимое суммы нитрат-нитрит, S-нитрозотиолов и 2-4 динитрозильных комплексов железа.

Установлено, что увеличение Pb-K сопровождается дисбалансом в системе СРО, что проявляется повышением содержания диеновых кон'югат (E220) и ТБК-АПК, снижением антиоксидантной защиты в виде уменьшения содержания СОД. В системе оксида азота происходит увеличением суммы нитрит-нитрата и накопление продуктов его метаболизма в «депо», что подтверждается увеличением уровня показателей S-нитрозотиолов и 2-4 динитрозильных комплексов железа.

У рабочих, экспонированных свинцом, выявлены изменения процессов перекисного окисления липидов, и в системе на фоне снижения антиоксидантной защиты. Установлено, что модель оценки относительных

рисков изменения параметров состояния ПОЛ, антиоксидантной системы и системы оксида азота является гетерогенной –  $I_2 = 33,5\%$ ,  $p = 0,0007$ .

**Ключевые слова:** свинец, специфичность, чувствительность, пороговый уровень, оксид азота, свободнорадикальное окисление.

UDC 615.916'1:546.815/.819:616-002

### **Predictive Potential of the Markers of Lipid Peroxidation and Nitric Oxide during Lead Exposure**

**Karlova O. O.**

**Abstract. Introduction.** The definition of the content of diene conjugates (E220), superoxide dismutase (SOD), TBA active oxygen products (TBA-APC) is the one of the numerous diagnostic methods that used to determine the state of the process of free-radical oxidation (FRO) in laboratory practice. Activating the processes FRO is contributes to disturbances in the system of nitric oxide which is determined by the amount of nitrate-nitrite content and nitric oxide Depot – S-nitrosothiols and 2-4 dinitrosyl iron complexes (2-4 DNCl). However, there are significant issues related to the low intensity of these indicators in assessing the performance of oxidative stress, nitric oxide of the system and its major metabolites.

**Objective.** To study the predictive value of indicators of oxidative stress and nitric oxide system during lead exposure.

**Materials and methods.** The object of the study were 203 persons, male, aged 38-47 years. 146 electricians of cable networks was included to the main group, and 57 engineers and technicians – to the control group.

Patients were divided into 3 groups depending on the content of lead in the blood. By the 1st group included individuals with dangerous levels of lead levels –  $2,12 \pm 0,013$   $\mu\text{mol/l}$ ; to the second group includes workers with acceptable levels of lead and pronounced asthenic – vegetative symptoms –  $1,92 \pm 0,013$   $\mu\text{mol/l}$ ; to the 3rd group includes employee with acceptable levels of lead and certain symptoms of asthenic-vegetative syndrome –  $1,72 \pm 0,028$   $\mu\text{mol/l}$ .

**Results.** The studies have shown that increasing of the Pb-K in workers exposed by lead is accompanied by an imbalance in the system of FRO, which manifests by its excessive production in the form of excess of diene conjugates (E220) and TBK-APk, and decrease in antioxidant protection in the form of reducing of the SOD amount. These changes promote the formation of imbalance in nitric oxide synthesis in the form of increasing of the content the sum of nitrite-nitrate accumulation of products it's metabolism in the "depot". It confirmed by increased the levels of indicators the S-nitrosothiols and 2-4 dinitrosyl iron complexes. The threshold levels the studied indexes, which have high specificity and sensitivity, was established.

**Conclusions.** The established the changes of processes lipid peroxidation in workers exposed by lead, which are characterized by changes in processes activation in the system of free radical oxidation on a background of antioxidant protection. The mentioned changes accompanied by the formation of an imbalance in the system of nitric oxide with excessive deposition of products of its metabolism.

Established that the model the evaluation of relative risk of changes in the parameters of the lipid peroxidation, antioxidant systems and nitric oxide systems are heterogeneous –  $I_2 = 33,5\%$ ,  $p = 0,0007$ .

**Keywords:** lead, specificity, sensitivity, threshold levels, nitric oxide free radical oxidation.

*Рецензент – проф. Непорада К. С.*

*Стаття надійшла 22. 08. 2014 р.*