

ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАРКЕРІВ ПЕРЕКІСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ЗМІН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У РАЗІ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ



Володій Максим Олександрович,
volodiy@i.ua

Володій М.О., Карлова О.О., Яворовський О.П., Парпалей І.О., Мінченко П.П.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ключові слова: щитоподібна залоза, свинець, перекісне окислення, показники.

В зв'язку з широким використанням у виробництві важких металів, особливу актуальність набувають дослідження, присвячені впливу токсичних речовин, зокрема свинцю, на різні органи і тканини людини.

Дослідниками останніх років доведено вплив важких металів на організм з утворенням "редокс-системи", що впливають один на одного, та здатні викликати розвиток окислювального стресу.

Відомо, що щитовидна залоза є однією з найбільш чутливих з ендокринних залоз до впливу різних ендогенних факторів хімічного генезу [6].

Згідно з літературними дослідженнями останніх років вплив свинцю на морфо-функціональні властивості щитоподібної залози стає найбільш чутливий у разі не тільки абсолютної, але й відносної недостатності йоду.

У експериментальних роботах на тваринах доведено, що вплив токсичних доз свинцю призводить до зменшення засвоєння йоду залозою та сприяє її проліферації. Як наслідок, збільшується продукція тиреотропного гормону (ТТГ), та розвивається колоїдно-паренхіматозна гіперплазія залози, з підсиленням її функціональної активності. За умов поєданого впливу свинцю та йододефіциту, погіршується перебіг останнього та виникає підсилення гіпотиреозу та гіперплазії щитоподібної [6].

Зазначені зміни у щитоподібній залозі виникають на фоні гіпоксії, зумовленої блокуванням свинцем ферментів енергетичного обміну та синтезу порфіринів, про що свідчать дисфункції у про та антиоксидантної системи з активуванням процесів перекісного окислення ліпідів [2, 6].

Відомо, що щитоподібна залоза забезпечує синтез С-клітинами кальцитоніну, що є ключовим чинником у

підтримці гомеостазу кальцію (Са) в організмі. Однак, за умов дії різних несприятливих факторів на щитовидну залозу, зокрема хімічного генезу, популяція С-клітин залишиться найбільш чутлива до дії цих чинників. Особливо актуальним є дослідження можливого впливу солей важких металів, зокрема солей свинцю на С-клітини щитовидної залози і кісткову тканину, так як свинець здатний накопичуватися в скелеті, заміщаючи Са, та змінювати гомеостаз останнього в організмі.

Мета роботи: вивчити особливості лабораторно – інструментальних змін у працівників та їх прогностичні потенціали у разі експозиції свинцем.

Матеріали та методи дослідження.

Об'єктом біомедичних досліджень були 203 особи, чоловічої статі, віком 38–47 р. З них 146 електромонтери кабельних мереж були включені до основної групи, а 57 інженерно-технічних працівників – до контрольної. Працівники основної групи впродовж останніх 8–10 років при виконанні основних технологічних операцій, пов'язаних з прокладанням, експлуатацією та ремонтом наземних і підземних силових кабельних ліній, а також монтажем і спаюванням кабельних кінців і з'єднувальних муфт, приставних лінійних кабельних введів і трансформаторів, тощо впродовж не менше ніж 80% часу робочої зміни зазнавали дії свинцю на організм, середні значення максимального-разових концентрації якого в повітрі робочої зони перевищували ГДК п.р.з в 1,4–1,8 рази. Працівники контрольної групи, як правило, не мали виробничого контакту зі шкідливими факторами виробничого середовища. Пацієнти основної та контрольної групи були репрезентативними за віком та статтю, що дозволило в наступному їх порівнювати.

Всі працівники основної групи проходили періодичний медичний огляд у відповідності до наказу МОЗ України від 21.05.07, № 246 в “ДПС МСЧ № 18 МОЗ України”.

Всім працівникам досліджуваних груп були проведені наступні обстеження:

- Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводили за стандартною методикою [1,5] за допомогою ультразвукового сканеру “Аloka-3500” (Японія) з використанням лінійного датчику 7,5 мГц. Для дослідження гемодинаміки застосовували доплерівський режим кольорового картування.
- Стан антиоксидантної системи відображував вміст супероксиддисмутази (СОД) [3] та церулоплазміну [4].
- Вміст кальцію визначали за стандартною методикою [4].

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 2-ї (з вираженою астено – вегетативною симптоматикою) – рівень свинцю $1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л; до 3-ї групи (пацієнти з окремими симптомами астено-вегетативного синдрому-комплексу) – рівень свинцю $1,72 \pm 0,028$ мкмоль/л.

Для збору та обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка включала розділи від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, для їх обробки використовували критерії як параметричної так і непараметричної статистики 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 його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

Для оцінки діагностичної ефективності показників нами визначалась діагностична (прогностична) значимість для окремих рівнів. Проводили розрахунок наступних 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 викорис-

тані як маркери ступеню вираженості змін у працівників, експонованих свинцем.

Результати та обговорення.

Всім обстеженим працівникам проводили лабораторне визначення вмісту у крові кальцію (Ca) та ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) та церулоплазміну.

Дані за вміст лабораторних показників наведені у таблиці №1.

Аналіз результатів показників вмісту кальцію у крові працівників I групи виявив його мінімальне значення у даної групи $1,96 \pm 0,018$ мкмоль/л, що статистично значимо відрізняло його від групи практично здорових осіб ($2,55 \pm 0,035$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Дослідження показників вмісту кальцію у крові працівників II групи та III групи показало, зниження показнику у обстежених працівників відповідно $2,45 \pm 0,018$ мкмоль/л та $2,41 \pm 0,013$ що статистично нижче у 1,04 та 1,05 разів значень практично здорових осіб $2,55 \pm 0,035$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці № 1 вміст церулоплазміну у I групи працівників сягав $623,2 \pm 12,48$ мг/л, що статистично перевищувало значення практично здорових осіб у 1,72 рази ($360,42 \pm 10,7$ мг/л; $p < 0,05$).

Для II групи працівників склав $667,1 \pm 8,35$ мг/л, що статистично значимо у 1,85 рази перевищувало значення практично здорових осіб ($360,42 \pm 10,7$ мг/л; $p < 0,05$).

Для III групи працівників показник склав $384,2 \pm 9,8$ мг/л, що мало тенденцію до перевищення, однак статистично не перевищувало значення практично здорових осіб ($360,42 \pm 10,7$ мг/л).

Аналізуючи особливості змін супероксиддисмутази – ферменту антиоксидантного захисту встановлені наступні зміни.

Вміст СОД у I групи працівників статистично нижче у 1,47 разів ($p < 0,05$) відносно значень практично здорових осіб ($0,17 \pm 0,03$ ОД/мг білка; $p < 0,05$). Вміст СОД у II групи працівників склав $0,18 \pm 0,01$ ОД/мг білка, що статистично нижче показнику практично здорових осіб у 1,38 разів ($0,25 \pm 0,02$ ОД/мг білка; $p < 0,05$). У III групи рівень СОД сягає $0,22 \pm 0,01$ ОД/мг білка, що має тенденцію до зниження показника, однак не виходить за референтні значення практично здорових осіб $0,25 \pm 0,02$ ОД/мг білка.

Встановлена достовірна кореляційна залежність між рівнем свинцю крові та показниками, що вивчалися:

- між вмістом свинцю у крові та супероксиддисмутазою встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок $r = -0,47$.

Таблиця 1.

Вміст ферментів антиоксидантного захисту та кальцію у крові працівників, експонованих свинцем

Параметри	Од. виміру	Групи за показником небезпеки Pb-K			Практично здорові особи
		I Небезпечні (загрозливі для життя)	II Допустимі (носії металу)	III Допустимі (носії металу)	
Кальцій	мкмоль/л	$1,96 \pm 0,018^*$	$2,45 \pm 0,018^*$	$2,41 \pm 0,013^*$	$2,55 \pm 0,035$
Церулоплазмін	мг/л	$623,2 \pm 12,48^*$	$667,1 \pm 8,35^*$	$384,2 \pm 9,8$	$360,42 \pm 10,7$
СОД	(ОД/мг білка)	$0,17 \pm 0,03^*$	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,02$
Свинець крові	мкмоль/л	$2,12 \pm 0,013^*$	$1,92 \pm 0,013^*$	$1,72 \pm 0,028^*$	$0,36 \pm 0,007$

Примітки: * – при $p < 0,05$ в порівнянні з показниками у здорових осіб.

- між вмістом свинцю у крові та церулоплазміном прямий кореляційний взаємозв'язок $r=0,63$.
- між вмістом свинцю у крові та кальцієм встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок $r=-0,61$.

Наступним етапом дослідження було дослідження щитоподібної залози з визначенням особливості структурних змін у працівників, експонованих свинцем.

Отримані дані особливостей ультразвукового дослідження щитоподібної залози надані у таблиці № 2.

Аналіз показнику об'єму щитоподібної залози за методом Brunn виявив його максимальне значення у I групи, що статистично значимо відрізняло його від групи практично здорових осіб у 1,82 рази ($28,8 \pm 0,81 \text{ см}^3$ та $15,8 \pm 0,38 \text{ см}^3$, $p < 0,05$). Для II групи працівників показник об'єму склав $27,8 \pm 0,74 \text{ см}^3$, що у 1,75 разів перевищує значення практично здорових осіб ($15,8 \pm 0,38 \text{ см}^3$, $p < 0,05$). У III групи працівників значення показнику об'єму щитоподібної залози за методом Brunn сягав $24,42 \pm 0,52 \text{ см}^3$, що у 1,54 рази перевищує значення практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Наступним етапом діагностичного обстеження було визначення характерологічних ультразвукових змін у працівників, експонованих свинцем.

У таблиці 3 наведено розподіл по нозологічним формам захворювань щитоподібної залози у працівників, експонованих свинцем.

Як свідчать дані таблиці № 3 у I групи в $35,29 \pm 6,69 \%$ (18 працівників) ультразвукові зміни відповідали ультразвуковій картині дифузного зобу, що проявлялося збільшенням розмірів щитоподібної залози за відсутністю сонографічних змін залози. У $19,6 \pm 5,55 \%$ випадків (10 працівників) I групи обстежених, ультразвукова картина змін відповідала дифузному зобу II ступеню, та у $15,68 \pm 5,09 \%$ (8 працівників) – дифузному зобу I ступеню.

Для II групи пацієнтів ультразвукова картина дифузного зобу виявлена у $34,78 \pm 7,02 \%$ (16 працівників); для III групи працівників у $38,77 \pm 6,96 \%$ (19 працівників).

Відсутність змін ультразвукової картини щитоподібної залози встановлено у $15,68 \pm 5,09 \%$ (8 працівників) I групи, у $23,9 \pm 6,28 \%$ (11 працівників) II групи та $32,65 \pm 6,69 \%$ (16 працівників) III групи.

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 – 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).

Результати проведеного аналізу адекватності представлених моделей (згідно з коефіцієнтом AUC) і визначення порогових рівнів показників, що асоціюються з небезпечними концентраціями свинцю, наведено у таблиці 4. Також проведено оцінку відносного ризику виявлення відхилень досліджуваних показників відносно порогового рівня при наявності небезпечних концентрацій свинцю.

У таблиці 5 наведені особливості оцінки відносного ризику порушень стану антиоксидантної системи та щитоподібної залози (RR) при небезпечній концентрації свинцю крові.

Таблиця № 2

Показники об'єму щитоподібної залози у працівників, експонованих свинцем

Параметри	Од. виміру	Групи за показником небезпеки Pb-K			Практично здорові особи
		I Небезпечні (загрозливі для життя)	II Допустимі (носійство металу)	III Допустимі (носійство металу)	
Об'єм щитоподібної залози за методом Brunn	см ³	28,8±0,81*	27,8±0,74*	24,42±0,52*	15,8±0,38
Вікові показники норми за методом Brunn	см ³	15,0	15	15,5	15,5

Примітка: вірогідні відмінності показників у працівників досліджуваних груп та групи практично здорових осіб ($P < 0,05$).

Таблиця 3

Розподіл по нозологічним формам ультразвукових змін щитоподібної залози у працівників, експонованих свинцем

Групи хворих	I група (n=51)		II група (n=46)		III група (n=49)	
	Абс.	M±m, %	Абс.	M±m, %	Абс.	M±m, %
Pb-K, мкмоль/л	Небезпечні (загрозливі для життя)		Допустимі (носійство металу)		Допустимі (носійство металу)	
Дифузний зоб	18	35,29±6,69	16	34,78±7,02	19	38,77±6,96
Вузловий зоб	16	31,37±6,49	12	26,08±6,47	10	20,40±5,75
Змішаний зоб	7	13,7±4,81	5	10,86±4,58	4	8,16±3,91
Аутоімунний тиреоїдит	2	3,92±2,71	2	4,34±3,0	0	0
Відсутність змін	8	15,68±5,09	11	23,9±6,28	16	32,65±6,69

Таблиця 4.

Стан антиоксидантного захисту та кальцію у працівників, експонованих свинцем

Показники	Порогові значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична ефективність (точність) (%)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
СОД	< 0,18	61,36 (45,5–75,6)	79,07 (64,0–90,0)	70,2	AUC=0,720; p=0,0001
Церулоплазмін	> 487	95,45 (84,5–99,4)	62,79 (46,7–77,0)	79,1	AUC=0,724; p=0,0002
Кальцій	< 2,1	65,91 (50,1–79,5)	100 (91,8–100,0)	83,0	AUC=0,797; p=0,0001
Об'єм щитовидної залози	> 29,8	95,6 (77,2–99,9)	84,6 (54,6–98,1)	65,75	AUC=0,674; p=0,003

Таблиця 5

Оцінки відносного ризику порушень антиоксидантної системи, кальцію та щитоподібної залози (RR) при небезпечній концентрації свинцю крові

Показник	Порогові значення	Відносний ризик відхилень відносно порогового рівня показника (RR)	RR (95%ДІ)
СОД	≤ 0,18	2,25	1,46 – 3,46 *
Церулоплазмін	> 487	10,50	2,73 – 40,37 *
Кальцій	≤ 2,1	3,87	2,50 – 5,98 *
Об'єм щитовидної залози	> 29,8	1,96	1,34 – 2,85 *

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

Максимальний відносний ризик зрушень при зростанні концентрації свинцю притаманний для церулоплазміну (10,5 рази).

Для показників ультразвукового дослідження пороговими рівнями для об'єму щитовидної залози є значення більше 29,8 см³. При високих концентраціях свинцю крові зростає ризик перевищення порогових рівнів параметрів ультразвукового дослідження, що свідчить про формування патологічних зрушень. Оцінка відносних ризиків за ультразвуковим дослідженням не однорідна – коефіцієнт гетерогенності $I^2 = 78,6\%$, $p = 0,003$.

Обговорення

Ультразвуковий метод дослідження є найбільш ефективним та інформативним при дослідженні захворювань щитоподібної залози у працівників експонованих свинцем. Найбільш розповсюдженими структурними змінами у всіх обстежених працівників виступили дифузний та вузловий зоб.

З урахуванням того, що солі важких металів, зокрема свинцю, в конкуренції з кальцієм за місце зв'язування здатні змінювати гомеостаз мікроелементу в організмі, виявлено зниження його вмісту у всіх досліджуваних групах з максимально низькими показниками у I групи працівників, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком між досліджуваними показниками ($r = -0,61$). Таким чином, при перевищенні вмісту свинцю у крові рівень кальцію зменшується, що вказує на конкурентну дію мікроелементів та участі у процесі С-клітин щитоподібної залози, з формуванням порушення обміну кальцію.

Токсичний вплив свинцю викликає активування процесів перекисного окислення ліпідів. Ферментами антиоксидантного захисту та водночас каталізатором вільнорадикальних реакцій виступає церулоплазмін, вміст якого перевищений у I та II груп обстежених. Зважаючи, що церулоплазмін виступає фактором, що завершує запальну

відповідь у системній реакції, перевищення його вмісту при підвищенні вмісту свинцю підтверджується встановленим кореляційним взаємозв'язком ($r = 0,63$).

Важлива участь у процесах антиоксидантного захисту відведена супероксиддисмутазі, вміст якого знижений у працівників I та II групи. Залежність вмісту СОД вказує на виснаження ферментативної функції антиоксидантного захисту при експозиції свинцем, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком ($r = -0,47$).

Проте, при небезпечних концентраціях свинцю найбільш суттєво зростає ризик відхилень для наступних параметрів: церулоплазмін >487 (RR=10,5), СОД^п 0,18 (RR= 1,46 – 3,46); об'єм щитовидної залози > 29,8 (RR=1,34 – 2,85). Всі вказані оцінки є статистично значимі ($p < 0,01$).

Висновки

1. У працівників, експонованих свинцем виявлені структурні зміни щитоподібної залози, серед яких найбільш розповсюджені дифузний та вузловий зоб.
2. Характер кровотоку в вузлах змінюється в залежності від вмісту свинцю крові.
3. При перевищенні вмісту свинцю у крові рівень кальцію знижується, що підтверджується негативним кореляційним зв'язком між показниками.
4. Оксидативний стрес, який формується під впливом ксенобіотика, супроводжується виснаженням ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутазі, що підтверджується встановленим зворотнім кореляційним зв'язком.
5. Встановлені, що при небезпечних концентраціях свинцю найбільш суттєво зростає ризик відхилень для церулоплазміну >487 (RR=10,5), СОД^п 0,18 (RR= 1,46 – 3,46) та об'єм щитовидної залози > 29,8 (RR = 1,34).

Рецензент: академік НАМН України,
д.мед.н., професор Майданник В.Г.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епштейн Е.В. Ультразвуковое исследование щитовидной железы / Епштейн Е.В., Матяцук С.И. // Атлас – руководство. – Киев: КВЦ, 2004. – 382 с.
2. Зависимость между содержанием металлов и интенсивностью окислительного стресса в организме / С.И. Красиков. [и др.] // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 44–47.
3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на ре-

акции окисления кверцетина / Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // *Вопр. мед. хим.* - 1990. - № 36 (2). – С. 88–91.

4. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник* / Под. ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Митьков В.В. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика* // Митьков В.В.-М.: Издательский дом Видар-М, 2005. – 720 с.
6. Пластунов Б.А. Токсичність свинцю на фоні йододефіциту та профілактичні ефекти калію йодиду та пектину / Б.А. Пластунов, С.Т. Зуб // *Практична медицина.* – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 29–36.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МАРКЕРОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦОМ

Карлова Е.А., Володий М.А., Яворовский А.П., Парпалей И.А., Минченко П.П.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: приведены определенные структурные изменения щитообразной железы и лабораторные показатели оксидативного стресса у работников, экспонируемых свинцом. Установлено истощение ферментов антиоксидантной защиты, выяснена их зависимость от содержания свинца в крови работников. Определены пороговые уровни показателей, которые изучаются в зависимости от содержания свинца в крови.

Ключевые слова: щитообразная железа, свинец, перекисное окисление, показатели.

PROGNOSTIC POTENTIAL OF THE MARKERS OF LIPID PEROXIDATION AND CHANGES OF THYROID CANCER IN THE CASE OF LEAD EXPOSURE

O.O. Karlova, M.O. Volodiy, O.P. Yavorovskiy, I.O. Parpaley, P.P. Minchenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: presented the structural changes of the thyroid gland and laboratory parameters of oxidative stress in workers which exposed by lead. Established a depletion of antioxidant enzymes and determined their dependence on the content of lead in the blood of workers. Defined threshold levels of parameters that are studied depending on the content of lead in the blood.

Key words: thyroid gland, lead, lipid oxidation, parameters.