

Токсикокінетичні механізми формування ендотеліальної дисфункції як раннього клінічного вияву хронічного отруєння свинцем



О. П. Яворовський, О. О. Карлова, Б. С. Шейман

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — виявити основні механізми формування токсемії, з'ясувати характер змін вмісту оксиду азоту та його стабільних метаболітів залежно від концентрації свинцю в крові в електромонтерів кабельних мереж.

Матеріали і методи. Обстежено 203 працівників, які на виробництві контактують зі свинцем. Залежно від концентрації свинцю в крові працівників розподілили на три групи. До 1-ї групи ввійшли особи, у яких було визначено небезпечний (загрозливий для здоров'я) рівень свинцю в крові ($(2,12 \pm 0,013)$ мкмоль/л); до 2-ї групи — особи з допустимим вмістом свинцю у крові ($(1,92 \pm 0,013)$ мкмоль/л) і вираженою астеновегетативною симптоматикою; до 3-ї групи — особи з допустимим вмістом свинцю у крові ($(1,72 \pm 0,028)$ мкмоль/л) та окремими симптомами астеничного синдрому. До контрольної групи ввійшли 57 працівників, які, за даними професійного анамнезу, не мали контакту зі свинцем. У всіх обстежених працівників спектрофотометричним методом визначали продукцію оксиду азоту за сумарним вмістом нітритів/нітратів у плазмі крові (за реакцією Гріса); вміст метаболітів оксиду азоту оцінювали за рівнем S-нітрозотіолів; окиснювальну модифікацію білків визначали за вмістом 2,4-динітрозильних комплексів заліза. Механізми формування та розвитку токсікозу визначали шляхом комплексного розрахункового токсикометричного дослідження крові відповідно до методики «Спосіб діагностики та лікування ендотоксикозу».

Результати та обговорення. Встановлено дозозалежні особливості формування ендотоксемії при мікросатурнізмі. У разі експозиції свинцем у крові працівників відбувається накопичення токсинів на фракціях — носіях токсинів, що зумовлює розвиток токсин-індукованої цитолітичної (прямої) та аутоімунної (опосередкованої) реакції важкого ступеня. Вплив «токсичних протеомів» полягає в їх вазотропній дії з формуванням ендотеліальної дисфункції у випадку професійної експозиції свинцем, що характеризується гіпероксидазотемією з накопиченням S-нітрозотіолів та 2,4-динітрозильних комплексів заліза в сироватці крові обстежених працівників. Із застосуванням математичного аналізу (ROC-аналізу) встановлено верхні порогові рівні показників для нітритів/нітратів (7,0 мкмоль/л), S-нітрозотіолів (1,78 нмоль/мл) та 2,4-динітрозильних комплексів заліза (5,5 мкмоль/л), які відповідають небезпечному для здоров'я рівню свинцю у крові працівників та вказують на можливий вазотоксичний вплив свинцю.

Висновки. При професійній експозиції свинцем виникає токсемія важкого ступеня, механізми аутоімунної та цитолітичної активності якої залежать від вмісту свинцю у крові. Виявлені зміни вмісту оксиду азоту та його стабільних метаболітів у крові працівників, які мають професійний контакт зі свинцем, можуть слугувати маркерами для ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції на тлі свинцевої інтоксикації.

Ключові слова: токсемія, свинець, нітрити і нітрати, S-нітрозотіоли, динітрозильні комплекси заліза, маркери, діагностика, профілактика.

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2015 р.

Яворовський Олександр Петрович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри 03680, м. Київ, просп. Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корп.
Тел. (44) 456-14-87

© О. П. Яворовський, О. О. Карлова, Б. С. Шейман, 2015

Актуальну медико-екологічну проблему, пов'язану із забрудненням об'єктів довкілля та виробничого середовища важкими металами, зокрема свинцем та його сполуками, становить вивчення їх впливу на серцево-судинну систему [1–3]. Особливого значення набуває встановлення ранніх клінічних виявів інтоксикації свинцем і дослідження механізмів їх формування на молекулярно-генетичному рівні, що дає змогу науково обґрунтувати відповідні методи ранньої діагностики, лікування та патогенетичної профілактики цієї інтоксикації.

У наукових дослідженнях останніх років встановлено, що внаслідок дії патогенетичного чинника, зокрема хімічного генезу, в організмі формується токсемія, яка становить собою багатостадійний процес, що характеризується тенденцією до генералізації та прогресування [7, 8]. Формування токсемії супроводжується накопиченням у біологічних рідинах організму «токсичних протеом», які мають загальні та специфічні властивості. До специфічних властивостей належать розбіжності в розмірах «токсичних протеом», переважне накопичення їх на фракціях — носіях токсинів у крові та вибіркова системно-органна тропність, зокрема вазотропність [7, 8].

Згідно із сучасними уявленнями, важлива роль у формуванні багатьох захворювань, зокрема серцево-судинної системи, належить ендотеліальній дисфункції [6]. Субстратом її формування стає дисбаланс у вазопресорних (ендотелін-1, простагландини, ангіотензин II) та вазодепресорних (оксид азоту) механізмах.

У наукових джерелах багато уваги приділяють питанню біосинтезу та метаболізму оксиду азоту, що виконує функцію первинного і вторинного месенджера [6]. З огляду на те, що оксид азоту (NO_x) — це лабільна молекула, у лабораторній діагностиці для встановлення його концентрації визначають його сумарний рівень — вміст нітритів (NO_2), нітратів (NO_3) і стабільних метаболітів (S-нітрозотіолів (RSNO^+), динітрозильних комплексів заліза ($(\text{RS})_2\text{Fe}^+(\text{NO}^+)_2$) у сироватці крові.

Доведено, що негативний вплив на організм здійснює як низька, так і висока концентрація оксиду азоту. Низька концентрація призводить до формування ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології, зокрема гіпертонічній хворобі, хронічній серцевій недостатності [6, 8]. У випадку надмірної концентрації оксиду азоту виникають кардіотоксичні судинні ефекти, зумовлені підвищенням утворенням пероксинітратів, з розвитком генералізованої вазодилатації та зниженням артеріального тиску. Його надмірна концентрація спостерігається також у разі виникнення геморагічного, травматичного, анафілактичного та кардіогенного шоків.

В експериментальних роботах доведено токсичний вплив свинцю на серцево-судинну систему.

Встановлено, що вазотоксичний вплив свинцю реалізується з розвитком порушення обміну оксиду азоту, який супроводжується підвищенням активності індукцибельної ізоформи синтази оксиду азоту та концентрації його стабільних метаболітів [6].

Отже, вивчення особливостей синтезу оксиду азоту та його метаболітів, їх якісних і кількісних змін, стратифікація прогнозу виникнення ускладнень у працівників, що професійно контактують зі свинцем, має важливе значення для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань.

Мета роботи — виявити основні механізми формування токсемії, з'ясувати характер змін вмісту оксиду азоту та його стабільних метаболітів залежно від концентрації свинцю в крові в електромонтерів кабельних мереж.

Матеріали і методи

Об'єктом біомедичних досліджень стали 203 чоловіки — працівники кабельних мереж віком від 38 до 47 років, з них 146 — електромонтери кабельних мереж зі стажем роботи у професії 8–9 років, які сформували основну групу, і 57 — практично здорові робітники інших професій, котрі ввійшли в контрольну групу. За даними санітарно-гігієнічної характеристики умов праці, всі електромонтери кабельних мереж виконували основні технологічні операції з монтажу та спаювання електричних кабелів упродовж 80% робочої зміни та зазнавали впливу свинцю на організм, максимальні разові концентрації якого в повітрі робочої зони перевищували гранично допустимі концентрації у 1,4–1,8 разу.

Клінічне обстеження працівників відповідно до наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 р. здійснювали на базі ДП «Спеціалізована медико-санітарна частина № 18 МОЗ України».

Залежно від концентрації свинцю в крові працівників розподілили на три групи. До 1-ї групи ввійшли особи, у яких було визначено небезпечний (загрозливий для здоров'я) рівень свинцю в крові ($(2,12 \pm 0,013)$ мкмоль/л); до 2-ї групи — особи з допустимим вмістом свинцю у крові ($(1,92 \pm 0,013)$ мкмоль/л) і вираженою астеновегетативною симптоматикою; до 3-ї групи — особи з допустимим вмістом свинцю у крові ($(1,72 \pm 0,028)$ мкмоль/л) та окремими симптомами астеничного синдрому.

Середній вік працівників 1-ї групи (51 особа) становив $(43,5 \pm 1,3)$ року, 2-ї групи (46 осіб) — $(39,9 \pm 1,8)$ року, 3-ї групи (49 осіб) — $(40,3 \pm 1,4)$ року. Середній вік працівників контрольної групи (57 осіб) становив $(44,7 \pm 1,5)$ року.

У всіх обстежених працівників спектрофотометричним методом визначали продукцію оксиду азоту за сумарним вмістом нітритів/нітратів у плазмі крові (за реакцією Гріса [9]); рівень мета-

болітів оксиду азоту оцінювали за вмістом S-нітрозотіолів [4]; окиснювальну модифікацію білків визначали за вмістом 2,4-динітрозильних комплексів заліза (2,4-ДНКЗ) [10].

Механізми формування та розвитку токсикозу вивчали шляхом комплексного розрахункового токсикометричного дослідження крові. Зазначені дослідження здійснені відповідно до методики «Спосіб діагностики та лікування ендотоксикозу» (М. Г. Проданчук, Б. С. Шейман, О. І. Осадча, Н. О. Волошина, 2005).

Для збору та обробки результатів дослідження була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка містила розділи із широким діапазоном показників — від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчали у вибірках, для їх обробки використовували критерії як параметричної, так і непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica (Statsoft Inc., США). Усі дані, розподіл яких наближався до нормального, представлені як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$), інші дані — як M та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кореляційний аналіз проводили з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона з визначенням його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

З метою встановлення прогностичних характеристик (чутливості, специфічності) та порогових рівнів показників, що відповідають небезпечному рівню свинцю у крові, ми використали математичну методику ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic). Для оцінки вірогідності виявлення відхилень клінічних показників щодо їх порогових рівнів розраховували відносні ризики з визначенням 95% ДІ та статистичної значущості показників.

Результати

Вивчення механізмів формування токсемії в електромонтерів кабельних мереж дало змогу виявити залежність між вмістом свинцю у крові та механізмами продукції токсинів, їх розподіленням у кров'яному руслі, міцністю зв'язку токсинів із фракціями — носіями токсинів і станом антитоксичних адаптаційних систем плазми крові (табл. 1).

В обстежених працівників у розвитку токсемії провідну роль відіграють токсини плазми крові, що водночас зумовлюють пошкодження біологічної мішені (цитолітична активність) та беруть участь у розвитку автоімунних реакцій (автоімунна активність). Беручи до уваги дані, наведені в табл. 1, можна стверджувати, що механізми формування токсемії залежать від вмісту свинцю у крові працівників. Виявлено, що домінантні механізми продукції токсинів, які мали пряму (цитолітичну)

Т а б л и ц я 1

Параметри токсемії, зумовлені прямою (цитолітичною) та опосередкованою (автоімунною) токсин-індукованою активністю при експозиції свинцем

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група
Шкідлива дія	Механізм продукції токсинів ($p < 0,05$)		
Опосередкована	Інфекційно-резорбтивний	Інфекційний	Інфекційно-резорбтивний
Пряма	Інфекційно-метаболический	Резорбтивний	Резорбтивний
Параметри токсемії, зумовлені ТПЦА			
Токсичність плазми крові (у цілому), %	42,55 ± 1,24	42,67 ± 0,54	40,84 ± 0,73 [#]
Основне місце накопичення токсинів у кров'яному руслі	Альбуміни Глобуліни	Альбуміни	Глобуліни
Розміри молекул токсинів із найвищою цитолітичною активністю	10–200 нм	> 200 нм	> 200 нм
Зв'язок токсинів, що мають ТПЦА	Неміцний	Міцний	Міцний
Параметри токсемії, зумовлені ТІАА			
Токсичність плазми крові, %	43,07 ± 1,41	30,07 ± 0,56*	49,93 ± 0,64**
Основне місце накопичення токсинів у кров'яному руслі	Альбуміни Глобуліни Вільна циркуляція	Альбуміни	Вільна циркуляція
Розміри молекул токсинів із найвищою ТІАА	> 200 нм	10–200 нм	10–200 нм
Зв'язок токсинів, що мають ТПЦА	Неміцний	Неміцний	Неміцний

* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).[#] Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

шкідливу дію, у працівників 1-ї групи були інфекційного (38,14 %) та метаболічного (37,67 %) походження, у працівників 2-ї та 3-ї груп — резорбтивного (92,72 і 95,23 % осіб відповідно).

Домінантні механізми продукції токсинів, розраховані за допомогою методики комплексної токсикометрії, з опосередкованою (автоімунною) активністю у працівників 1-ї та 3-ї груп мали інфекційну (35,06 і 35,56 % осіб відповідно) та резорбтивну (37,89 і 40,34 % осіб відповідно), у працівників 2-ї групи — інфекційну (44,76 % осіб) природу. При цьому лабораторна маніфестація токсемії, зумовленої токсин-індукованою цитолітичною активністю (ТІЦА), відповідала тяжкому її ступеню і становила для працівників 1-ї групи — 42,55 %, 2-ї групи — 42,67 %, 3-ї групи — 40,84 %.

Результати проведених досліджень параметрів токсемії, зумовленої прямою (цитолітичною) шкідливою активністю, показали, що у 43,28 % працівників 1-ї групи токсини накопичувалися на альбуміновій, у 46,04 % — на глобуліновій фракціях — носіях токсинів, мали розміри від 10 до 200 нм і були німічно асоційовані із фракціями-носіями. У 45,23 % працівників 2-ї групи токсемія реалізувалася за рахунок накопичення токсинів із прямою шкідливою (цитолітичною) активністю на альбумінах, у 45,26 % працівників 3-ї групи — на глобулінах. Як показало наше дослідження, у працівників 2-ї і 3-ї груп переважали токсини, що були міцно асоційовані із фракціями-носіями та мали розмір понад 200 нм.

Параметри токсемії, зумовлені опосередкованою (автоімунною) активністю, характеризувалися наявністю у 45,96 % працівників 1-ї групи токсинів, накопичених на альбуміновій, у 45,75 % — на глобуліновій фракціях — носіях токсинів та у 46,04 % — на фракції у стані вільної циркуляції. Токсини мали розміри понад 200 нм. У 44,47 % працівників 2-ї групи токсемія реалізується за рахунок накопичення токсинів на альбумінах, у 62,79 % працівників 3-ї групи — на фракції, що вільно циркулює. Водночас у працівників 2-ї і 3-ї груп переважали токсини, що мали розмір 10–200 нм.

При формуванні токсемії, зумовленої опосередкованою (автоімунною) активністю, в усіх групах

працівників переважали токсини, що були німічно асоційовані із фракціями-носіями.

Для уточнення параметрів основної ланки ендотоксемії, що супроводжує накопичення свинцю в крові, проведені дослідження кореляційної залежності між концентрацією свинцю в кров'яному руслі та токсин-індукованою автоімунною, а також цитолітичною активністю фракцій — носіїв токсинів і токсинів, накопичених у кров'яному руслі.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем свинцю і токсин-індукованою автоімунною активністю (ТІАА) альбумінової фракції плазми крові ($r = +0,58$), вмістом кріолабільних глобулінів ($r = +0,37$) і циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) ($r = +0,56$).

Встановлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією свинцю в крові і ТІЦА ендотоксинів, що вільно циркулюють, із розміром часток 10–200 нм ($r = +0,55$; $p < 0,05$); концентрацією свинцю в крові і ТІЦА ендотоксинів, що вільно циркулюють, із розміром часток < 10 нм ($r = +0,48$; $p < 0,05$).

Безпосередньо вазотоксичний вплив свинцю оцінювали за вмістом оксиду азоту та його стабільних метаболітів у сироватці периферичної крові при експозиції свинцем (табл. 2). Для працівників усіх груп характерна висока концентрація нітритів і нітратів. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) щодо концентрації нітритів і нітратів виявлено між показниками в пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї груп і практично здорових осіб з перевищенням показника відповідно на 47,7, 48,8 і 49,4 %. Мінімальний вміст нітритів і нітратів виявлено у працівників 1-ї групи.

Аналіз вмісту S-нітрозотіолів показав, що в осіб, експонованих свинцем, цей показник достовірно відрізнявся від значень у практично здорових осіб. При цьому його максимальне значення виявлено у працівників 1-ї групи, що статистично значущо відрізняло ($p < 0,05$) його від показника 2-ї групи та групи практично здорових осіб. Вміст S-нітрозотіолів у працівників 3-ї групи достовірно (у 1,81 разу) перевищував ($p < 0,05$) цей показник у контрольній групі. Максимальні значення показника встановлено у працівників 1-ї групи, мінімальні — 3-ї групи.

Т а б л и ц я 2

Показники обміну оксиду азоту в працівників, експонованих свинцем ($M \pm m$)

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	Контрольна група
Нітрити/нітрати ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$), мкмоль/л	6,93 \pm 0,09*	6,98 \pm 0,10*	7,01 \pm 0,04*	4,69 \pm 0,04
S-нітрозотіолі (RS-NO^+), нмоль/мл	1,99 \pm 0,02*	1,75 \pm 0,01**	1,54 \pm 0,02**&	0,85 \pm 0,05
2,4-ДНКЗ ($\text{RS}^-)_2\text{Fe}^+(\text{NO}^+)_2$, мкмоль/л	6,03 \pm 0,04*	5,96 \pm 0,04*	5,08 \pm 0,06**&	4,13 \pm 0,35

* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).* Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Під час аналізу концентрації 2,4-ДНКЗ виявлено перевищення вмісту цього показника у працівників усіх обстежених груп (на 46,0, 44,3 і 23,02 % відповідно в осіб 1-ї, 2-ї і 3-ї групи). Максимальні концентрації встановлено у працівників 1-ї групи, мінімальні — 3-ї групи.

У зв'язку з виявленими відмінностями досліджуваних показників залежно від концентрації свинцю ми визначили їх порогові рівні, які мають прогностичне значення та були асоційовані з небезпечним рівнем свинцю у крові (табл. 3)

Пороговий рівень для вмісту нітритів і нітратів становить 7,0 мкмоль/л. Максимальна діагностична (прогностична) ефективність цього показника, яка характеризується оптимальним балансом чутливості і специфічності (максимальна прогностична ефективність чи точність оцінки), визначається чутливістю 72,73 % і специфічністю 44,19 %. Для показника суми нітритів і нітратів не виявлено статистично значущої прогностичної оцінки — оцінки адекватності моделі.

Верхній пороговий рівень для вмісту S-нітрозотіолу становив 1,78 нмоль/мл, чутливість 72,7 %, специфічність 97,67 % ($p = 0,0001$). Встановлено, що при збільшенні концентрації свинцю у крові найсуттєвіше зростає ризик підвищення 2,4-ДНКЗ (у 5,26 рази; $p < 0,05$).

Пороговий рівень для вмісту 2,4-ДНКЗ сягає понад 5,5 мкмоль/л: чутливість 90,91 %, специфічність 60,47 % ($p = 0,001$).

Наведені порогові рівні вмісту метаболітів оксиду азоту мають високу достовірну прогностичну ефективність (понад 70,0 %). Статистично значущу оцінку не виявлено тільки для суми нітритів і нітратів ($AUC = 0,592$; $p = 0,155$).

Обговорення

У сучасній науковій літературі наведено достатньо даних щодо закономірностей та особливостей токсичної дії свинцю на рівні концентрацій, які призводять до сатурнізму і діють на систему крові, імунну, серцево-судинну, нервову систему, а також нирки, шлунково-кишковий тракт і генетичний

апарат клітин, пошкодження якого зумовлює ризик розвитку онкологічних захворювань різної локалізації. Отримані результати довели слушність нового погляду на розвиток хронічної інтоксикації на тлі дії малої інтенсивності й підкреслили наявність донозологічних механізмів формування токсемії з вазотропною дією та формуванням ендотеліальної дисфункції.

Встановлено дозозалежні особливості формування ендотоксемії при мікросатурнізмі. У разі експозиції свинцем у плазмі крові працівників відбувається накопичення токсинів на фракціях — носіях токсинів, що зумовлює розвиток токсиніндукованої цитолітичної (прямой) та автоімунної (опосередкованої) реакції на рівні важкого ступеня. Формування токсемії в діапазоні концентрації свинцю від 1,90 до 1,69 мкмоль/л супроводжується виникненням токсиніндукованих автоімунних реакцій із накопиченням токсинів з найбільш вираженим потенціалом пошкоджувальної дії з розміром молекул 10–200 нм, неміцно зв'язаних з альбумінами й таких, що вільно циркулюють. За концентрації ($2,12 \pm 0,012$) мкмоль/л токсиніндуковані автоімунні реакції розвиваються з накопиченням токсинів з розміром молекул 200 нм, неміцно зв'язаних у кров'яному руслі з альбуміновою та глобуліновою фракціями, або таких, що перебувають у вільній циркуляції.

Формування токсиніндукованої цитолітичної реакції в діапазоні концентрації свинцю у крові від 1,90 до 1,69 мкмоль/л супроводжується накопиченням у кров'яному руслі токсинів із найбільш вираженим потенціалом шкідливої дії розміром понад 200 нм, які міцно зв'язані у кров'яному руслі з альбумінами та глобулінами. За концентрації ($2,12 \pm 0,012$) мкмоль/л токсиніндуковані цитолітичні реакції супроводжуються накопиченням у кров'яному руслі токсинів з розміром молекул 10–200 нм, які неміцно зв'язані з альбумінами та глобулінами крові.

Отже, при професійній експозиції свинцем виникає токсемія важкого ступеня, механізми автоімунної та цитолітичної активності якої залежать від вмісту свинцю у крові.

Т а б л и ц я 3

Стан оксиду азоту та його метаболітів у працівників, експонованих свинцем

Показник	Верхнє порогове значення	Чутливість, %	Специфічність, %	Прогностична ефективність, %	Адекватність моделі	
					AUC	p
Сума нітритів і нітратів, мкмоль/л	7,0	72,73 (57,2–85,0)	44,19 (29,1–60,1)	58,5	0,592	0,155
S-нітрозотіолу, нмоль/л	1,78	72,73 (57,2–85,0)	97,67 (87,7–99,9)	85,2	0,909	0,0001
2,4-ДНКЗ, мкмоль/л	5,5	90,91 (78,3–97,5)	60,47 (44,4–75,0)	75,7	0,783	0,001

На нашу думку, вплив «токсичних протеомів» полягає в їх вазотропній дії з формуванням ендотеліальної дисфункції у разі професійної експозиції свинцем, що підтверджує неспецифічність сформованої ендотеліальної дисфункції [1, 2]. Ендотеліальна дисфункція характеризується гіпероксидазотемією з накопиченням S-нітрозотіолів (RS-NO⁺) та 2,4-ДНКЗ (2,4-(RS-)2Fe⁺(NO⁺)₂) у сироватці крові працівників обстежених груп, які виконують функцію внутрішньоклітинного депо та міжклітинного транспорту оксиду азоту до клітин-мішеней.

На нашу думку, гіперпродукцію оксиду азоту на доклінічному етапі формування хронічної інтоксикації свинцем варто розглядати як наслідок прямої вазотоксичної дії свинцю на судинну стінку, що відіграє провідну роль у порушенні судинного тонуусу з формуванням стійкої вазодилатації, резистентної до медикаментозного лікування.

Встановлені методом ROC-аналізу порогові рівні показників для вмісту нітритів і нітратів ≤7,0 мкмоль/л, S-нітрозотіолів >1,78 нмоль/мл, 2,4-ДНКЗ >5,5 мкмоль/л відповідають небезпечним для здоров'я концентраціям свинцю у крові. Отримані порогові рівні показників дають змогу виокремлювати групу ризику щодо розвитку ендотеліальної дисфункції та акцентують увагу лікарів на необхідності проведення додаткових профілактичних лікувально-оздоровчих заходів у випадку професійної експозиції свинцем.

Отже, у разі постійної дії свинцю виникає токсемія тяжкого ступеня. Це створює умови для порушення тонкого балансу між найважливішими функціями ендотелію, що в кінцевому підсумку реалізується у прогресуванні атеросклерозу та формуванні кардіоваскулярних подій. Тому основою одного з нових клінічних напрямків профілак-

тичної медицини щодо ранніх виявів сатурнізму стала теза про необхідність застосування профілактичних лікувально-оздоровчих заходів на етапі доклінічних симптомів інтоксикації.

Висновки

У випадку професійної експозиції свинцем виникає токсемія тяжкого ступеня, механізми автоімунної та цитолітичної активності якої залежать від вмісту свинцю у крові.

Вазотоксичний вплив свинцю в концентраціях, які в повітрі робочої зони незначно перевищують гранично допустимі концентрації (у 1,5–2 рази), зумовлює гіпероксидазотемію і супроводжується накопиченням стабільних метаболітів оксиду азоту — S-нітрозотіолів і динітрозильних комплексів заліза в сироватці крові працівників.

Уперше із застосуванням математичного аналізу (ROC-аналізу) встановлено верхні порогові рівні показників для нітритів і нітратів (7,0 мкмоль/л), S-нітрозотіолів (1,78 нмоль/мл) і 2,4-динітрозильних комплексів заліза (5,5 мкмоль/л), які відповідають небезпечному для здоров'я вмісту свинцю у крові працівників та вказують на можливий вазотоксичний вплив свинцю.

Відзначені зміни вмісту оксиду азоту та його стабільних метаболітів у крові працівників, які мають професійний контакт зі свинцем, можуть слугувати маркерами для ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції при свинцевій інтоксикації.

Біохімічні зміни вмісту оксиду азоту в крові можуть бути підґрунтям для розробки патогенетичних профілактичних заходів для запобігання ендотеліальній дисфункції та призначення необхідних препаратів.

Література

1. Апихтіна О.Л. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліальна дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту // Журн. АМН України. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 346–354.
2. Апихтіна О.Л. Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — К.: Ін-т медицини праці АМН України, 2008. — 21 с.
3. Апихтіна О.Л. та ін. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень у системі оксиду азоту // Укр. журн. з пробл. медицини праці. — 2007. — № 3 (11). — С. 56–62.
4. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. — 1998. — № 63 (7). — С. 924–938.
5. Дубинина Е.Е., Бурмистрова С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод определения // Вопр. мед. химии. — 1995. — № 1. — С. 24–26.
6. Лапшина Л.А. и др. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 6 (74). — С. 49–53.
7. Патент 76227 Україна, МПК G 01N 33/48, A 61B 10/00. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії / Проданчук М.Г. Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. (UA); заявник і власник патенту Інститут екології і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України (UA). — № 20040503768; заявл. 19.05.04; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.
8. Шейман Б.С. Механізми формування токсикозу у дітей з поліорганною недостатністю та вибір методів еферентної детоксикації: дис. ...д-ра мед. наук. — К., 2002. — 399 с.
9. Guevara I., Iwanejko J., Dembinska-Kiec A. et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction // Clin. Chim. Acta. — 1998. — N 274 (2), Jun 22. — P. 177–188.
10. Jour'd'heuil D., Hallen K., Feelisch M., Grisham M. B. Dynamic state of S-nitrosothiols in human plasma and whole blood // Free Radic. Biol. Med. — 2000. — N 28 (3). — P. 409–417.

Токсикокинетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции как раннего клинического проявления хронического отравления свинцом

А. П. Яворовский, Е. А. Карлова, Б. С. Шейман

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — определить основные механизмы формирования токсемии, характер изменений содержания оксида азота и его метаболитов в зависимости от концентрации свинца в крови у электромонтёров кабельных сетей.

Материалы и методы. Обследовано 203 рабочих, которые на производстве контактируют со свинцом. В зависимости от концентрации свинца в крови рабочих распределили на три группы. В 1-ю группу вошли лица, у которых определили опасный (угрожающий здоровью) уровень свинца в крови ($(2,12 \pm 0,013)$ мкмоль/л); во 2-ю группу — лица с допустимым уровнем свинца ($(1,92 \pm 0,013)$ мкмоль/л) и выраженной астеновегетативной симптоматикой; в 3-ю группу — лица с допустимым уровнем свинца ($(1,72 \pm 0,028)$ мкмоль/л) и отдельными симптомами астенического синдрома. Контрольную группу составили 57 рабочих, которые, по данным профессионального анамнеза, не имели контакта со свинцом. У всех обследованных работников спектрофотометрическим методом определяли продукцию оксида азота по суммарному содержанию нитритов/нитратов в плазме крови (по реакции Грисса); уровень содержания метаболитов оксида азота оценивали по содержанию S-нитрозотиолов; окислительную модификацию белков определяли по содержанию 2,4-динитрозильных комплексов железа. Механизмы формирования и развития токсикоза изучали с помощью комплексного расчетного токсикометрического исследования крови в соответствии с методикой «Способ диагностики и лечения эндотоксикоза».

Результаты и обсуждение. Выявлены особенности формирования эндотоксемии в зависимости от уровня свинца в крови. При экспозиции свинцом в крови рабочих происходит накопление токсинов на токсин-несущих фракциях плазмы крови, что обуславливает развитие токсин-индуцированной цитолитической (прямой) и аутоиммунной (опосредованной) реакции на уровне тяжелой степени. Влияние «токсичных протеом» заключается в их вазотропном действии с формированием эндотелиальной дисфункции при профессиональной экспозиции свинцом и сопровождается гипероксидазотемией с накоплением S-нитрозотиолов и 2,4-динитрозильных комплексов железа в сыворотке крови обследованных рабочих. С применением математического анализа (ROC-анализа) установлены верхние пороговые уровни показателей для нитритов/нитратов (7,0 мкмоль/л), S-нитрозотиолов (1,78 нмоль/мл) и 2,4-динитрозильных комплексов железа (5,5 мкмоль/л), которые соответствуют опасному для здоровья уровню свинца в крови и указывают на возможное вазотоксическое влияние свинца.

Выводы. При профессиональной экспозиции свинцом возникает токсемия тяжелой степени, механизмы аутоиммунной и цитолитической активности которой зависят от содержания свинца в крови. Отмеченные изменения содержания оксида азота и его стабильных метаболитов в крови рабочих, имеющих профессиональный контакт со свинцом, могут служить маркерами для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции при свинцовой интоксикации.

Ключевые слова: токсемия, свинец, нитриты и нитраты, S-нитрозотиолы, динитрозильные комплексы железа, маркеры, диагностика, профилактика.

Toxicokinetic mechanisms of endothelial dysfunction formation as an early clinical manifestation of chronic lead poisoning

O. P. Yavorovsky, O. O. Karlova, B. S. Sheiman

O. O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv

The aim — To determine the basic mechanisms of toxemia formation, the nature of nitric oxide content changes and its metabolites, depending on the concentration of lead in the blood of cable networks electricians.

Results and discussion. The features of the endotoxemia formation depending on the level of lead in the blood were determined. There is an accumulation of toxins in the toxin-carrying fractions of blood plasma under the lead exposure and it causes the development of toxin-induced cytolytic (direct) and autoimmune (mediated) reactions on the toxemia severe level. The «toxic proteome» affect resides in their vasotropic action with the formation of endothelial dysfunction in occupational lead exposure and it is accompanied by hyperoxidazothemia with the accumulation of S-nitrosothiols and 2,4-dinitrosyl iron complexes in the blood serum of workers from surveyed groups. The threshold levels of indicators were determined with the use of mathematical analysis (ROC-analysis) for nitrite-nitrate (7.0 $\mu\text{mol/l}$) for the S-nitrosothiols (1.78 nmol/ml) for 2,4-DNKZ (5.5 $\mu\text{mol/l}$), which correspond the critical level of lead in the blood and indicate a possible vaso-toxic effects of lead.

Conclusions. The severe toxemia occurs at occupational lead exposure and its autoimmune mechanisms and cytolytic activity depend on the content of lead in the blood. The marked changes in the content of nitric oxide and its stable metabolites in the blood of workers with occupational lead exposure can serve as markers for the early diagnosis of endothelial dysfunction in lead intoxication.

Key words: toxemia, lead, nitrates, nitrites, S-nitrosothiols, dinitrosyl iron complexes, markers, diagnosis, prevention.