

УДК: 615.9:615.916'1:546.815:576.524

Маркери ендотеліальної дисфункції при експозиції малими дозами свинцю

О.О. Карлова, О.П. Яворовський, І.О. Парпалей

Endothelial dysfunction markers after exposure to low dose of lead

O.O. Karlova, O.P. Yavorovskii, I.O. Parpalei

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ***Ключові слова:** мікросатурнізм, молекули міжклітинної адгезії, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція

Вступ

В зв'язку з широким використанням у промисловості важких металів, актуальним залишається питанням практичної медицини – вивчення ролі ксенобіотиків у формуванні професійних, виробничообумовлених захворювань, зокрема серцево – судинної системи [3,4,6,8,11].

До числа найбільш небезпечних хімічних забруднювачів атмосфери виробничих підприємств відносять свинець. Численними дослідженнями останніх років доведена роль свинцю у розвитку багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема раннього атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [7,8,9]. В експериментальних умовах доведено токсичний вплив свинцю у реалізації ендотеліальної дисфункції, яка проявляється порушенням синтезу оксиду азоту. Важлива роль у регуляції функціонального стану ендотелію відведена біологічно активним пептидам, зокрема ендотеліну -1. На теперішній час ендотелін -1 розглядають як маркер та предиктор важкості та перебігу ішемічної хвороби серця, порушень ритму серця, легеневої гіпертензії, специфічних судинних порушень. Дисфункція ендотелію супроводжується експресією молекул міжклітинної адгезії sICAM-1 та VCAM-1, які сприяють адгезії лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів до активованого ендотелію з наступною

екстравазацією та міграцією до вогнища запалення [4,6,8,11].

Разом з тим, в літературі присвяченій впливу ксенобіотиків, ми не знайшли інформації щодо дослідження особливостей змін молекул міжклітинної адгезії sICAM-1 та VCAM-1 та ендотеліну -1 при мікросатурнізмі.

Мета дослідження:

вивчити особливість змін молекул міжклітинної адгезії sICAM-1, VCAM-1 та ендотеліну -1 в залежності від рівня свинцю в крові при мікросатурнізмі у робітників, що професійно контактують зі свинцем.

Матеріал та методи

Під наглядом знаходились 203 пацієнта, що проходили обстеження на базі ДПСМСЧ №18 МОЗ України у м. Києві, які мали безпосередній професійний контакт зі свинцем.

В залежності від кількості свинцю крові пацієнти були розподілені на 3 групи. До 1-ї групи увійшли

1201601, Україна, Київ, бульвар Шевченка, 13
e-mail ntu@ntu.edu.ua

особи з встановленим максимальним рівнем свинцю в крові ($2,12 \pm 0,013$ мкмоль/л); до 2-ї групи – з середнім рівнем свинцю ($1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л); до 3-ї групи – з мінімальним рівнем свинцю ($1,72 \pm 0,028$ мкмоль/л). Усі обстежені пацієнти були особами чоловічої статті. 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 осіб (чоловіки), середній вік яких склав $44,7 \pm 1,5$ роки. Особи основної та контрольної групи були репрезентативними за віком та статтю, що дозволяє порівнювати їх показники.

Для визначення молекул міжклітинної адгезії sICAM-1 та VCAM у сироватці крові використовували набір реактивів для імуноферментного аналізу «Diacclone» (Франція). Дослідження проводили за методикою виробника.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерної статистичної програми Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Розраховували середні арифметичні значення кожного із показників (M), їх середнє квадратичне відхилення (δ). Оцінка достовірності результатів передбачала визначення середньої похибки середньої арифметичної (m). Відмінності між показниками, що порівнювалися, вважали вірогідними, якщо значення ймовірності було більшим або рівним 95% ($p < 0,05$). Показники, які були отримані на різних етапах порівнювалися з контрольною групою, між собою, а також з початковими даними. У таблицях знаком * відмічена достовірність ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи і належних величин. Кількість осіб позначали – n.

Результати та обговорення

Результати визначення вмісту ендотеліну-1 та молекули міжклітинної адгезії VCAM та sICAM-1 у сироватці крові обстежених пацієнтів наведені у таблиці 1.

Як видно із даних таблиці концентрація ендотеліну-1 (ET-1) у плазмі крові практично здорових осіб склала $0,22 \pm 0,09$ пг/мл. У пацієнтів I групи рівень ET-1 був максимальним і досягав $5,1 \pm 0,04$ пг/мл, що у 23,2 разів перевищує показники групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи показник ET-1 досягав $2,02 \pm 0,05$ пг/мл, що у 9,1 разів перевищує показники групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів III групи показник ET-1 був на

рівні $0,33 \pm 0,05$ пг/мл, що не перевищує значення практично здорових осіб.

Таким чином наведені дані свідчать що концентрація ET-1 у плазмі крові хворих I та II груп була вірогідно вищою, порівняно з групою контролю зі значним перевищенням значення показника у пацієнтів I групи.

При аналізі вмісту молекули міжклітинної адгезії VCAM-1 встановлено, що у пацієнтів I групи вказаний показник був на рівні $2008 \pm 34,59$ пг/мл, що у 1,06 разів перевищує аналогічний групи практично здорових осіб $1693 \pm 34,5$ пг/мл ($p < 0,05$). Для пацієнтів II групи характерне вірогідне перевищення вмісту VCAM-1 у 1,06 разів в порівнянні зі значеннями у практично здорових осіб та встановило $1804,1 \pm 22,29$ пг/мл ($1693 \pm 34,5$ пг/мл; $p < 0,05$). Значення показнику молекули міжклітинної адгезії у пацієнтів III групи склали $1711,05 \pm 29,5$ пг/мл, що практично не перевищувало аналогічний показник практично здорових осіб ($1693 \pm 34,5$ пг/мл).

Таким чином, з наведених дані свідчать, що концентрація молекули міжклітинної адгезії VCAM-1 у плазмі крові мала максимальні значення у пацієнтів I та II груп хворих, і майже не перевищувала показник практично здорових осіб у плазмі крові III групи обстежених.

Як видно із даних таблиці №1, при аналізі вмісту молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 у плазмі крові встановлено вірогідне перевищення показнику у всіх досліджених групах пацієнтів з максимальними значеннями його у пацієнтів I групи.

Таким чином, в умовах постійної дії свинцю у невеликих концентраціях (так званий «фактор малої інтенсивності», відбувається порушення функції ендотелію, яке супроводжується підвищенням синтезу ендотеліну-1 у пацієнтів II та I груп, з максимальним значенням показнику у пацієнтів I групи. Водночас, відсутність змін ЕД-1 у пацієнтів III групи може розцінюватися як період функціональної адаптації ендотелію. Далі у сироватці крові пацієнтів з мікросатурнізмом активований ендотелій експресує на своїй поверхні молекули міжклітинної адгезії VCAM-1 та sICAM-1. Причому, як свідчать отримані дані, синтезу молекул міжклітинної адгезії притаманна каскадна активація в залежності від кількості свинцю в крові, що підтверджується перевищенням вмісту sICAM-1 у сироватці крові пацієнтів всіх досліджуваних груп. Натомість, вміст VCAM-1 у сироватці крові пацієнтів з мікросатурнізмом найбільший у пацієнтів II та I груп з переважанням

Табл. 1

Рівень молекул міжклітинної адгезії VCAM-1, sICAM-1 та ендотеліну-1 у сироватці крові обстежених пацієнтів з мікросатурнізмом

Показники	Од. виміру	Основна група			Контрольна група
		I група	II група	III група	
ЕД-1	пг/мл	$5,1 \pm 0,04^*$	$2,02 \pm 0,05^*$	$0,33 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,09$
VCAM-1	пг/мл	$2008 \pm 34,59^*$	$1804,1 \pm 22,29^*$	$1711,05 \pm 29,5$	$1693 \pm 34,5$
sICAM-1	пг/мл	$525 \pm 17,37^*$	$417,3 \pm 17,3^*$	$421,4 \pm 12,8^*$	$400,0 \pm 27,7$

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

значень у пацієнтів I групи.

Таким чином, дослідження вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції ET-1, VCAM-1 та sICAM-1 у сироватці крові пацієнтів демонструє кореляційний зв'язок динаміки змін вказаних показників та вмісту в крові свинцю:

- Встановлено, що між рівнем свинцю у крові та молекул міжклітинної адгезії sICAM-1 існує достовірний позитивний кореляційний зв'язок відповідно ($r=+0,14$; $r= +0,12$, $r= +0,05$), причому чим вище рівень свинцю в крові, тим вище рівні експресії молекули міжклітинної адгезії sICAM-1.
- Встановлено, що між рівнем свинцю у крові та ендотелін-1 також існує достовірний позитивний кореляційний зв'язок відповідно ($r=+0,21$; $r= +0,18$, $r= +0,10$), причому чим вище рівень свинцю в крові, тим вище рівні ендотеліну-1 у сироватці крові.
- Крім того, встановлено, що між рівнем свинцю у крові та молекулами міжклітинної адгезії VCAM-1 існує достовірний позитивний кореляційний зв'язок для пацієнтів I групи відповідно $r=+0,39$ та негативний кореляційний зв'язок для II та III групи пацієнтів відповідно $r=-0,37$; $r= -0,26$.

Отримані результати вмісту молекул міжклітинної адгезії VCAM-1, sICAM-1 та ендотеліну-1 у сироватці крові дозволяють вказати на наступне: у пацієнтів I та II групи лабораторні ознаки ендотеліальної дисфункції мали максимальні прояви та проявлялися у перевищення вмісту ET-1, VCAM-1 та sICAM-1 у сироватці крові пацієнтів з мікросатурнізмом, в той час як у пацієнтів III групи лабораторні ознаки ендотеліальної дисфункції проявлялися перевищенням вмісту sICAM-1 у сироватці крові при незмінних рівнях ET-1, VCAM-1.

Висновки

1. У сироватці крові пацієнтів з мікросатурнізмом виявлені лабораторні прояви ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зміненими рівнями ET-1, VCAM-1 та sICAM-1.

2. Формування ендотеліальної дисфункції при мікросатурнізмі у разі безпосереднього впливу свинцю доведено встановленим кореляційним зв'язком між рівнем ендотеліну-1 та молекулами міжклітинної адгезії sICAM-1.

Література

1. Апихтіна О. А. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліальна дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту [Текст] / Апихтіна О. А. // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 346-354.
2. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень в системі оксиду азоту // [Текст] / Апихтіна О. А., Коцюруба А. В., Коркач Ю. П., Андрушишина І. М., Лампека О. Г. // Український журн. з пробл. медицини праці. – 2007. – № 3 (11). – С. 56-62.
3. Влияние оксидов азота на иммунологическую реактивность организма рабочих химического завода [Текст] / В. А. Стежка, Н. Н. Дмитриуха, Т. Н. Покровская и др. // Доклады та здоров'я. – 2003. – № 1 (24). – С. 31-37.
4. Свинець: ураження судинної системи [Текст] / Зербіно А. А., Соламенчук Т. М. // Укр. Кардіологічний журнал. – 1996. – № 2. – С. 56-58.
5. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов [Текст] / В. А. Стежка, Н. Н. Дмитриуха, Т. Н. Покровская, Т. А. Билько, Е. Г. Лампека // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 1. – С. 22-28.
6. Коркушко О. В. Ендотеліальна дисфункція. Клинические аспекты проблемы [Текст] / О. В. Коркушко, В. Ю. Ашишевская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4-12.
7. Малая А. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы [Текст] / А. Т. Малая, А. Н. Корж, А. Б. Балковая. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
8. Некоторые особенности патологии сердечно-сосудистой системы, возникающей при воздействии соединений, содержащих свинец и медь [Текст] / Гудзовский Г. А., Минав Б. А., Мальгин Ф. Т. [и др.] // Медицина труда. – 2004. – № 8. – С. 32-36.
9. Трахтенберг П. М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца [Текст] / П. М. Трахтенберг, С. П. Луговской // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 63-74.
10. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення [Текст]: методичні рекомендації / Трахтенберг І. М., Дмитриуха Н. М., Моложова О. С., Миронюк Ю. М. – Київ, 2008. – 45 с.
11. Роль металів як техногенних хімічних забруднювачів у патогенезі серцево-судинних захворювань [Текст] / Трахтенберг І. М., Апихтіна О. А., Лубянова І. П. // Укр. кардіологічний журнал. – 2009. – № 9. – С. 12-19.

Маркеры эндотелиальной дисфункции при экспозиции малыми дозами свинца

О.О. Карлова, О.П. Яворовский, И.О. Парналей

В работе представлены результаты исследования особенностей изменений показателей молекул межклеточной адгезии и эндотелина-1 в зависимости от количества свинца в крови рабочих, профессионально контактирующих со свинцом.

Цель: изучить особенности изменений молекул межклеточной адгезии sICAM-1, VCAM-1 и эндотелина 1 в зависимости от уровня свинца в крови при микросатурнізмі у рабочих, профессионально контактирующих со свинцом.

Материал и методы. Обследовано 203 пациента, которые имели непосредственное профессиональный контакт со свинцом.

В зависимости от количества свинца крови пациенты были разделены на 3 группы. До 1 – ю группу вошли лица с установленным максимальным уровнем свинца в крови ($2,12 \pm 0,013$ мкмоль / л), до 2 – й группы – со средним уровнем свинца ($1,92 \pm 0,013$ мкмоль / л), до 3- й группы – с минимальным уровнем свинца ($1,72 \pm 0,028$ мкмоль / л). Все обследованные пациенты были лицами мужского пола. Средний возраст пациентов 1- й группы (51 человек) составил $43,5 \pm 1,3$ лет, 2 – й (46 человек) – $39,9 \pm 1,8$ лет, 3 – й (49 человек) – $40,3 \pm 1,4$ лет. В контрольную группу вошли 57 практически здоровых лиц (мужчины), средний возраст которых составил $44,7 \pm 1,5$ года. Лица основной и контрольной группы были репрезентативными по возрасту и полу, что позволяет сравнивать их показатели.

Для определения молекул межклеточной адгезии sICAM – 1 и VCAM в сыворотке крови использовали набор реактивов для иммуноферментного анализа “Diaclone” (Франция). Исследования проводились по методике производителя.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной статистической программы Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты исследования: В сыворотке крови пациентов с микросатурнизмом обнаружены лабораторные проявления эндотелиальной дисфункции, что подтверждается измененными уровнями ЭТ -1, VCAM -1 и sICAM -1.

Ключевые слова: микросатурнизм, молекулы межклеточной адгезии, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

Маркери ендотеліальної дисфункції при експозиції малими дозами свинцю

О.О. Карлова, О.П. Яворовський, І.О. Парпалей

У роботі представлені результати дослідження особливостей змін показників молекул міжклітинної адгезії та ендотеліну-1 в залежності від кількості свинцю в крові робітників, що професійно контактують зі свинцем.

Мета: вивчити особливість змін молекул міжклітинної адгезії sICAM-1, VCAM-1 та ендотеліну -1 в залежності від рівня свинцю в крові при микросатурнізмі у робітників, що професійно контактують зі свинцем.

Матеріал та методи. Обстежено 203 пацієнта, які мали безпосередній професійний контакт зі свинцем.

В залежності від кількості свинцю крові пацієнти були розподілені на 3 групи. До 1-ї групи увійшли особи з встановленим максимальним рівнем свинцю в крові ($2,12 \pm 0,013$ мкмоль/л); до 2-ї групи – з середнім рівнем свинцю ($1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л); до 3-ї групи – з мінімальним рівнем 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 осіб (чоловіки), середній вік яких склав $44,7 \pm 1,5$ роки. Особи основної та контрольної групи були репрезентативними за віком та статтю, що дозволяє порівнювати їх показники.

Для визначення молекул міжклітинної адгезії sICAM-1 і VCAM у сироватці крові використовували набір реактивів для імуноферментного аналізу «Diaclone» (Франція). Дослідження проводили за методикою виробника.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерної статистичної програми Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результати дослідження: У сироватці крові пацієнтів з микросатурнізмом виявлені лабораторні прояви ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зміненими рівнями ET-1, VCAM-1 та sICAM-1.

Ключові слова: микросатурнізм, молекули міжклітинної адгезії, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція.

Endothelial dysfunction markers after exposure to low dose of lead

O.O. Karlova, O.P. Yavorovskii, I.O. Parpalei

The research presents results of studying specifics of change of cell-cell adhesion molecules and endothelin-1 characteristics depending on the lead amount in the blood of workers who contact with lead due to their profession.

Purpose: to learn specifics of changes in sICAM-1, VCAM-1, and endothelin-1 cell-cell ad-

hesion molecules depending on lead level in blood in case of microsaturism in workers who contact with lead due to their profession.

Materials and methods. Researchers examined 203 patients who directly contact with lead due to their profession.

Depending on the amount of lead in blood, the patients were divided into 3 groups. 1st group includes persons with detected maximal lead level in blood (2.12 ± 0.013 mcmol/l); 2nd group – persons with mild lead level (1.92 ± 0.013 mcmol/l); 3rd group – persons with minimum lead level (1.72 ± 0.028 mcmol/l). All examined patients were males. Average age of 1st group patients (51 persons) is 43.5 ± 1.3 ; 2nd group (46 persons) – 39.9 ± 1.8 ; 3rd (49 persons) – 40.3 ± 1.4 . Control group encountered 57 apparently healthy persons (male) with average age of 44.7 ± 1.5 years. Persons of basic and control groups were representative by their age and gender that permits to compare their characteristics.

In order to determine cell-cell adhesion molecules of sISAM-1 and VCAM in the blood serum, the researchers employed “Diaclone” reagents kit (France). Research was conducted according to the manufacturer’s instructions.

The researchers performed statistical processing of the obtained results with use of the computer statistical program “Statistica for Windows 6.0” (Statsoft Inc., USA).

Research results: Microsaturism patients’ blood serum demonstrated laboratory evidence of endothelial dysfunction as confirmed by the changed levels of ET, VCAM-1, and sICAM-1.

Keywords: microsaturism, cell-cell adhesion molecules, endothelin-1, endothelial dysfunction.