

STATE OF INFLAMMATORY CYTOKINES SYSTEM AT MICROSATURNISM

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

СТАН СИСТЕМИ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКИНІВ ПРИ МІКРОСАТУРНІЗМІ

В

а даними ВООЗ, одним з основних забруднювачів навколишнього середовища з групи важких металів є свинець [1, 2]. Тривалий його вплив на організм людини сприяє формуванню хронічної інтоксикації з розвитком порушень з боку кровотворної, нервової, серцево-судинної, ендокринної систем.

В основі формування патохімічних механізмів його токсичної дії лежить активування вільнорадикальних реакцій, що є пусковим моментом у пошкодженні клітинних мембран. Насамперед до альтеруючої дії залучаються мембрани еритроцитів та мембрани судинного ендотелію. Активованій ендотелій запускає каскадний механізм синтезу прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1,2,6,8, ФНП-*J*) з формуванням системної запальної відповіді.

У літературних джерелах останніх років широко висвіт-

лена роль прозапальних цитокінів у розвитку та прогресуванні багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [3-5].

Тривалий вплив факторів малої інтенсивності (зокрема свинцю) викликає формування клініко-лабораторного симптомокомплексу мікросатурнізму, який проявляється наявністю перевищеного вмісту свинцю та його метаболітів у біологічних середовищах (крові та сечі) у поєднанні з астеничним синдромом.

Слід зауважити, що донині у медичній літературі ми не знайшли інформації щодо дослідження змін прозапальних цитокінів при мікросатурнізмі.

Мета дослідження — вивчення змін вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1,2,6,8, ФНП-*J*) залежно від вмісту свинцю у крові.

**КАРЛОВА Е.А.¹,
ЯВОРОВСЬКИЙ О.П.¹,
ШЕЙМАН Б.С.²**

¹Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця,

²Національна дитяча
спеціалізована лікарня
"ОХМАТДИТ" МОЗ України,
м. Київ

УДК 615.9:615.916'1:546.815:
612.017.1

Ключові слова: свинець,
фактор некрозу пухлин-*J*,
інтерлейкіни 1,2,6,8.

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ
ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
ПРИ МИКРОСАТУРНИЗМЕ**

Карлова Е.А., Яворовский А.П., Шейман Б.С.
*Национальный медицинский университет
им. О.О. Богомольца, г. Киев,
Национальная детская специализированная
больница "ОХМАТДЕТ" МОЗ Украины, г. Киев*

Цель работы: изучение изменений
содержания провоспалительных цитокинов
(интерлейкина 1,2,6,8, ФНП-*J*) в зависимости
от содержания свинца в крови.

Материалы и методы. Под наблюдением
находилось 203 пациента, проходивших
обследование на базе ДПС МСЧ № 18 МОЗ
Украины в г. Киеве. В зависимости от уровня
свинца в крови все пациенты были разделены
на три группы. В 1 группу вошли пациенты
с уровнем свинца в крови
($2,12 \pm 0,013$) мкмоль/л; во 2 группу —
($1,92 \pm 0,013$) мкмоль/л; в 3 группу —
с минимальным уровнем свинца —
($1,72 \pm 0,028$) мкмоль/л. Возраст больных
колебался от 35 до 47 лет. Средний возраст
пациентов 1 группы (51 человек) составил

($43,5 \pm 1,3$) лет; 2 группы (46 человек) — ($39,9 \pm 1,8$) лет, 3 группы (49 человек) — ($40,3 \pm 1,4$) лет. Контрольную группу обследованных пациентов составили 57 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил ($44,7 \pm 1,5$) года. Все обследованные пациенты были мужского пола.

Результаты. У пациентов с микросатурнизмом выявлены изменения в системе цитокиновой кооперации. Для пациентов 1 группы характерно достоверное снижение ФНП-*J*, ИЛ 1,2 и повышение содержания ИЛ 6,8. Для 2 группы характерно снижение содержания ФНП-*J*, ИЛ 2 и увеличение содержания ИЛ 1,6,8. У 3 группы пациентов выявлено повышение уровня ФНП-*J*, ИЛ 1,2,8 при неизменном содержании ИЛ 6.

Выводы. Комплексные исследования провоспалительных цитокинов позволяют выделить основные звенья развивающегося дисбаланса в системе цитокинов и указывают на их зависимость от уровня свинца в крови.

Ключевые слова: свинец, фактор некроза опухоли, интерлейкины.

© Карлова Е.А., Яворовський О.П., Шейман Б.С. СТАТТЯ, 2014.

№2 2014 ENVIRONMENT & HEALTH 12

STATE OF INFLAMMATORY CYTOKINES SYSTEM AT MICROSATURNISM

Karlova E.A., Sheiman B.S., Yavorovsky O.P.
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv,

National Children's Specialized Hospital "OKHMATDET", MOH of Ukraine, Kyiv

Objective. To study the changes of proinflammatory cytokines (interleukin 1,2,6,8, FNP-J) depending on the content of lead in the blood.

Materials and Methods: 203 patients were under observation at the MCU N18, the MOH of Ukraine in Kyiv. All patients were divided into three groups depending on the level of lead in blood. The first group included the patients with the level of lead in blood of $(2,12 \pm 0,013)$ micromole/l, the second group — $(1,92 \pm 0,013)$ micromole/l, the third group — with a minimum level of lead in blood of $(1,72 \pm 0,028)$ micromole/l. Age of patients was ranged from 35 to 47 years.

The average age of patients of the 1-st group (51 persons) was $43,5 \pm 1,3$ years, of the 2-nd group

(46 persons) — $(39,9 \pm 1,8)$ years old, of the 3-rd (49 people) — $(40,3 \pm 1,4)$ years old. The control groups included 57 healthy persons, whose average age was $(44,7 \pm 1,5)$ years old. Only males were examined.

Results of studies: the changes in the system of cytokine cooperation were revealed in the patients with microsaturism. The patients in the first group are characterized by a significant decrease of the TNF-J, IL-1 and IL-2 and increase of the levels of IL-6 and IL 8, the patients for the second group are characterized by reduction of the TNF-J, -IL 2 and increasing of IL-1, IL-6, IL-8, in the third group of patients the increase TNF-J, IL-1, IL-2, IL-8 are revealed at unchanged content of IL-6.

Conclusions. The complex investigations of proinflammatory cytokines allow to identify the main links of the developing disbalance in cytokine system and point to their dependence on blood lead levels.

Keywords: lead, tumor necrosis factor (TNF), interleukins.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом перебували 203 пацієнти, які проходили обстеження на базі ДПСМСЧ № 18 МОЗ України у м. Києві. Залежно від вмісту свинцю у крові пацієнтів було розподілено на 3 групи. До 1 групи увійшли особи з встановленим максимальним рівнем свинцю у крові та віднесені до небезпечних (загрозливих для життя) значень $(2,12 \pm 0,013)$ мкмоль/л; до 2 групи — з середнім рівнем свинцю $(1,92 \pm 0,013)$ мкмоль/л, віднесених до допустимих значень (носійство металу); до 3 групи — з мінімальним рівнем свинцю $(1,72 \pm 0,028)$ мкмоль/л, віднесених до допустимих значень (носійство металу). Усі обстежені пацієнти були особами чоловічої статі. Середній вік пацієнтів 1 групи (51 особа) склав $43,5 \pm 1,3$ років; 2 (46 осіб) — $39,9 \pm 1,8$ років; 3 (49 осіб) — $40,3 \pm 1,4$ років. До контрольної групи увій-

шли 57 практично здорових чоловіків, середній вік яких склав $44,7 \pm 1,5$ роки. Пацієнти основної та контрольної груп були репрезентативними за віком та статтю, що дозволило у подальшому порівнювати їх.

Визначення вмісту інтерлейкінів (IL) проводили з використанням набору для IL ELISA kit Кат. №:108-850 050 (Diaclone, France). Для збору та обробки результатів досліджень було побудовано базу даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка містила розділи від демографічних даних до результату моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, вважали доцільним використовувати для їх обробки критерії параметричної та непараметричної статистики. Було використано програмне забезпечення Statistica for Windows 6.0

(Statsoft Inc., США). Усі дані, розподіл яких наближався до нормального, представлено як середнє 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.

Результати та обговорення. Отримані у результаті дослідження наведено у таблиці. Аналізуючи рівень ФНП-J, встановлено, що у пацієнтів 1 групи визначається зниження в 1,16 разів вмісту ФНП-J ($20,8 \pm 0,33$) пг/мл порівняно з практично здоровими особами ($24,2 \pm 0,90$) пг/мл; $p < 0,05$). Для пацієнтів 2 групи було характерним вірогідне зниження показника в 1,11 разів ($21,7 \pm 0,44$) пг/мл порівняно з групою практично здорових осіб ($24,2 \pm 0,90$) пг/мл. У пацієнтів 3 гру-

Таблиця

Рівень прозапальних цитокінів та ФНП-J у пацієнтів досліджуваних груп з мікросатурнізмом

Показник	Одиниця виміру	Основна група			Практично здорові особи
		I група	II група	III група	
ФНП-J	пг/мл	$20,8 \pm 0,33^*$	$21,7 \pm 0,44^*$	$33,7 \pm 0,4^*$	$24,2 \pm 0,90$
ІЛ-1	пг/мл	$22,5 \pm 0,14^*$	$29,7 \pm 0,33^*$	$39,2 \pm 0,5^*$	$26,0 \pm 0,71$
ІЛ-2	пг/мл	$10,06 \pm 0,11^*$	$10,5 \pm 0,26^*$	$16,4 \pm 0,4^*$	$12,75 \pm 0,78$
ІЛ-6	пг/мл	$67,9 \pm 0,63^*$	$53,5 \pm 0,52^*$	$43,2 \pm 0,49$	$42,7 \pm 1,25$
ІЛ-8	пг/мл	$73,3 \pm 0,48^*$	$78,8 \pm 0,54^*$	$47,7 \pm 0,63^*$	$50,22 \pm 0,97$

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

пи значення показника вірогідно перевищували значення практично здорових осіб ($24,2 \pm 0,90$) пг/мл; $p < 0,05$) в 1,4 рази та становили ($33,7 \pm 0,4$) пг/мл. Розбіжності показника ФНП-*J* у сироватці крові між групами досліджуваних пацієнтів вірогідні ($p < 0,05$). Максимальне значення показника встановлено у пацієнтів 3 групи обстежених пацієнтів ($33,7 \pm 0,4$) пг/мл, мінімальне значення — у пацієнтів 1 групи ($20,8 \pm 0,33$) пг/мл; $p < 0,05$).

При аналізі вмісту прозапального інтерлейкіну (ІЛ)-1 значення показника мали варіабельний характер залежно від вмі-

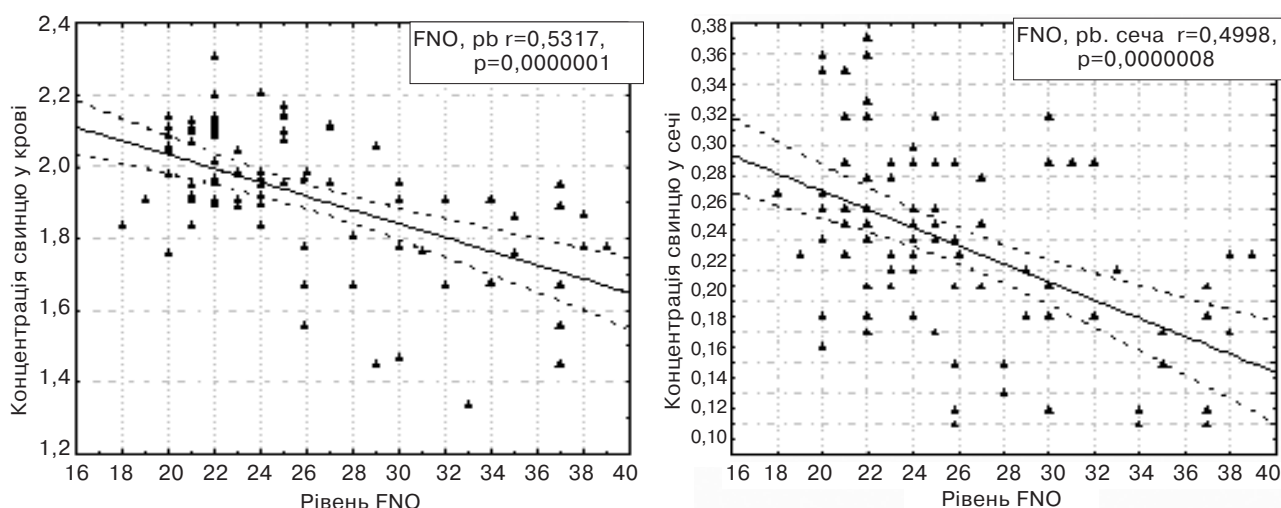
сту свинцю у крові. Так, у пацієнтів 1 групи значення показника склали $22,5 \pm 0,14$ пг/мл, що в 1,15 рази менше, ніж у практично здорових осіб ($26,0 \pm 0,71$ пг/мл; $p < 0,05$). Вміст ІЛ-1 у пацієнтів 2 групи вірогідно перевищував значення практично здорових осіб в 1,14 рази та склав ($29,7 \pm 0,3$) пг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів 3 групи показник ІЛ-1 мав найбільше значення і становив ($39,2 \pm 0,5$) пг/мл, що в 1,5 рази перевищує показники групи практично здорових осіб ($26,0 \pm 0,71$) пг/мл. Розбіжності між групами пацієнтів та контролем були достовірними ($p < 0,05$).

Виходячи з отриманих даних ІЛ-1 у пацієнтів з мінімальним вмістом свинцю у крові (3 група) значення показника були максимальними ($39,2 \pm 0,5$) пг/мл з поступовим зниженням цього показника до рівня ($22,5 \pm 0,14$) пг/мл у пацієнтів з максимальним вмістом свинцю (1 група).

При аналізі вмісту прозапального цитокіну ІЛ-6 встановлено, що у пацієнтів 1 групи значення показника ($67,9 \pm 0,63$) пг/мл вірогідно перевищували в 1,59 рази такі у практично здорових осіб ($42,7 \pm 1,25$) пг/мл та мали найвищі рівні ($p < 0,05$). Значення показ-

Рисунок 1

Кореляційна залежність між рівнем свинцю у крові та сечі і вмістом ФНП-*J* при мікросатурнізмі ($p < 0,05$)

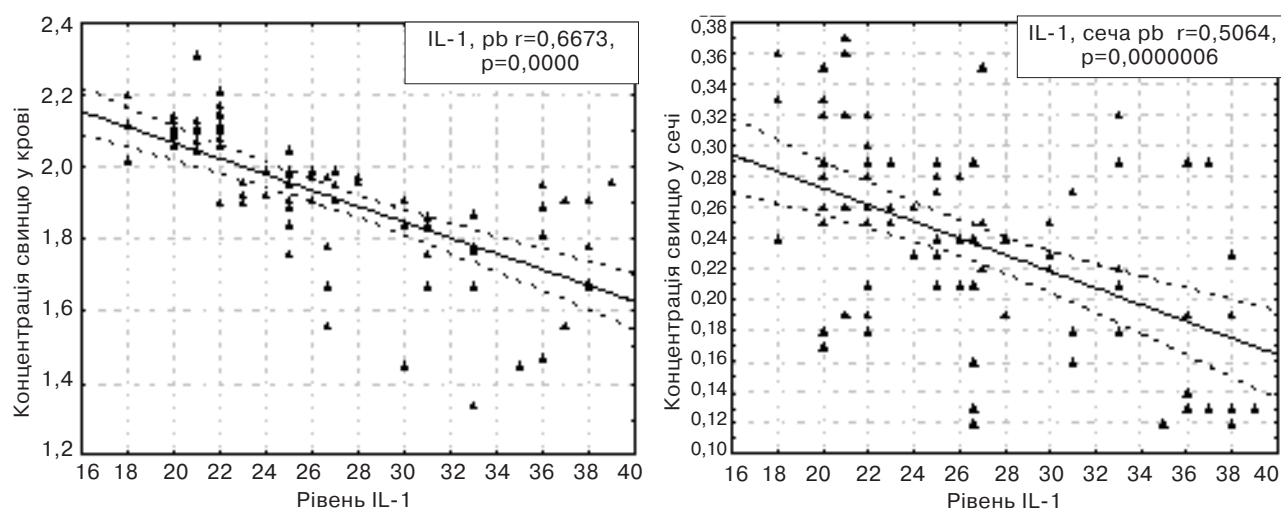


Встановлено: між рівнем свинцю у крові та ФНП-*J* спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,53$; $p < 0,05$);

між рівнем свинцю у сечі та ФНП-*J* спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Рисунок 2

Кореляційна залежність між рівнем свинцю у крові та сечі і вмістом інтерлейкіну-1 при мікросатурнізмі ($p < 0,05$)



Встановлено: між рівнем свинцю у крові та ІЛ-1 спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,67$; $p < 0,05$);

між рівнем свинцю у сечі та ІЛ-1 спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

ника ІЛ-6 у 2 групи обстежених сягали ($53,5 \pm 0,52$) пг/мл, що в 1,25 рази перевищували такі у практично здорових осіб ($42,7 \pm 1,25$) пг/мл; $p < 0,05$). У 3 групи обстежених хворих значення показника ІЛ-6 склали ($43,2 \pm 0,49$) пг/мл, що не перевищувало такі у практично здорових осіб ($42,7 \pm 1,25$) пг/мл. Отримані зміни ІЛ-6 з максимальними рівнями у пацієнтів 1 групи (з максимальним вмістом свинцю у крові) можуть бути зумовленими участю інтерлейкіну у розвитку запалення, формуванні імунної відповіді та здатністю індукувати синтез білків гострої фази.

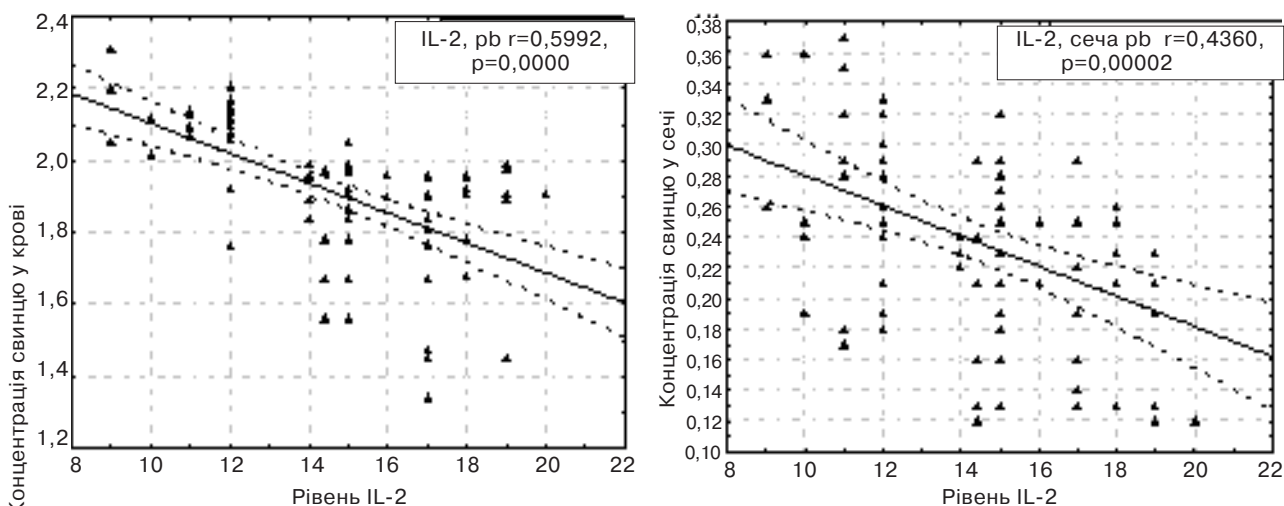
Аналізуючи значення прозапального цитокіну ІЛ-8, виявили такі особливості. У пацієнтів 1 групи значення показника склали ($73,3 \pm 0,48$) пг/мл, що в 1,45 рази вище від значень у практично здорових осіб ($50,22 \pm 0,97$) пг/мл, $p < 0,05$). Значення ІЛ-8 у пацієнтів 2 групи ($78,8 \pm 0,54$) пг/мл перевищує значення у практично здорових осіб ($50,22 \pm 0,97$) пг/мл в 1,56 рази. У пацієнтів 3 групи рівень ІЛ-8 мав значення ($47,7 \pm 0,63$) пг/мл, що в 1,05 рази нижче від значень у практично здорових осіб ($50,22 \pm 0,97$) пг/мл.

Для встановлення особливостей змін прозапальних цито-

кинів, що супроводжують перебіг мікросатурнізму у пацієнтів, проведено дослідження кореляційних зв'язків між рівнями інтерлейкінів 1,2,6,8 та ФНП-І

Рисунок 3

Кореляційна залежність між рівнем свинцю у крові та сечі і вмістом інтерлейкіну-2 при мікросатурнізмі ($p < 0,05$).

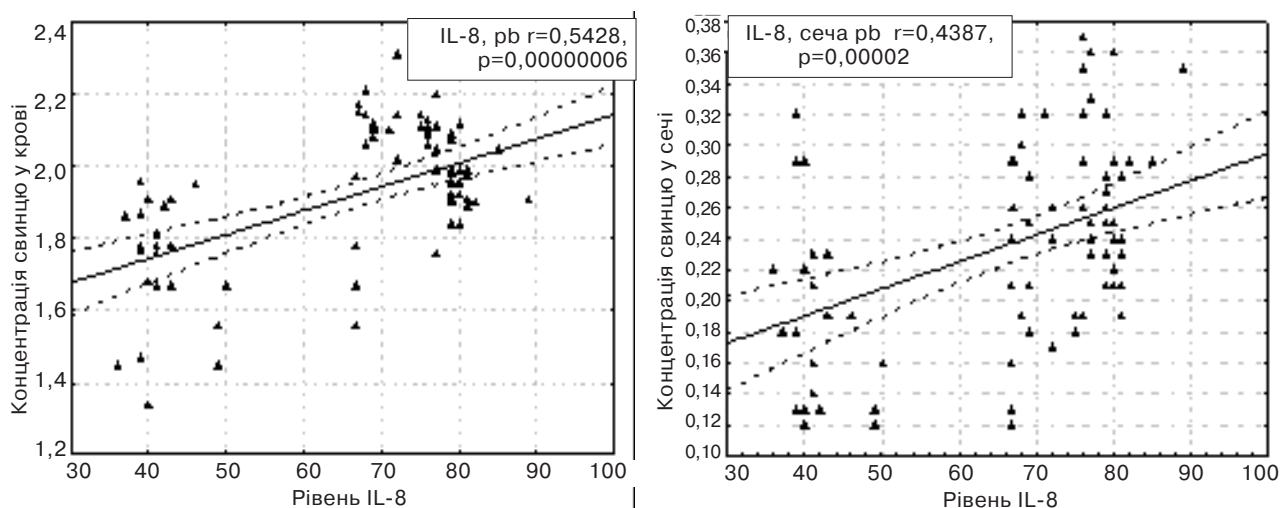


Встановлено: між рівнем свинцю у крові та ІЛ-2 спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,59$; $p < 0,05$);

між рівнем свинцю у сечі та ІЛ-2 спостерігається негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Рисунок 4

Кореляційна залежність між рівнем свинцю у крові та сечі і вмістом інтерлейкіну-8 при мікросатурнізмі ($p < 0,05$).



Встановлено: між рівнем свинцю у крові та ІЛ-8 спостерігається прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,54$; $p < 0,05$);

між рівнем свинцю у сечі та ІЛ-8 спостерігається прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

та концентрацією свинцю у крові.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволяють говорити про зміни у цитокіновому профілі, що відбуваються під впливом низьких доз свинцю, з формуванням системної запальної відповіді (ССЗВ), яка має різні ступені активності залежно від вмісту ксенобіотика.

У разі експозиції малими дозами свинцю вже з мінімальним вмістом ксенобіотика крові (3 група) встановлено вірогідне перевищення ФНП-Ж. Цей протизапальний цитокін швидко реагує на дію флогогенних агентів, зокрема свинцю. Однак у пацієнтів 2 групи відзначається вірогідне зниження вмісту ФНП-Ж порівняно з групою контролю, та максимально цій показник знижується у пацієнтів 1 групи.

Згідно з літературними даними отримана варіабельність вмісту показника ФНП-Ж з максимальними значеннями у групі пацієнтів з мінімальним вмістом свинцю (3 група) до вірогідного зниження у групі з максимальними значеннями свинцю (1 група) може бути зумовленою, по-перше, активним синтезом цитокінів на дію фактора малої інтенсивності (3 група). По-друге, ФНП-Ж швидко зв'язується з рецепторами органів мішеней та швидко елімінується з організму (2 та 1 групи). Однак у світі сучасних досліджень зниження рівня фактора некрозу пухлин-Ж може виступати як ранішній маркер розвитку гіперкоагуляційного синдрому [6-8], що призводить до стимуляції синтезу інгібітора активації тканинного плазміногену, який утворюють усі клітини судинної стінки. Такі зміни сприяють порушенню судинного гемостазу, що знижує активність фібринолітичної системи та призводить до погір-

шення реологічних властивостей крові у судинах, підвищує імовірність виникнення судинного тромбозу.

Так, першими у систему цитокінової кооперації включаються прозапальні інтерлейкіни 1,2 та ФНП, які мають свої максимальні значення у пацієнтів 3 групи з поступовим зниженням рівня нижче значень контрольної групи у пацієнтів 1 групи.

Зважаючи на той факт, що ФНП-Ж та ІЛ-1 виступають індукторами синтезу ІЛ-6, отримані зміни вмісту останнього цитокіну характеризуються поступовим збільшенням його вмісту у пацієнтів з максимальним вмістом свинцю (1 група). Згідно з літературними даними доведено дію ІЛ-6 у гіперпродукції гострофазових білків-С — реактивного протеїну, фібриногену.

Отримані зміни ІЛ-8, який належить до групи хемокінів, характеризувалися перевищенням його вмісту у пацієнтів 2 та 3 груп хворих. Згідно з літературними даними інтерлейкін 8 виступає маркером гостроти перебігу захворювання та може розглядатися як прогностичний маркер його перебігу.

Висновки

1. У пацієнтів з мікросатурнізмом виявлено лабораторні прояви імунозапальної реакції, яка проявляється порушенням у системі цитокінової кооперації.

2. Формування імунозапальної реакції для 1 групи хворих характеризуються вірогідним зниженням вмісту ФНП-Ж, ІЛ 1,2 та перевищенням вмісту ІЛ 6,8. Для 2 групи характерне зниження вмісту ФНП-Ж, ІЛ 2 та перевищення вмісту ІЛ 1,6,8; у 3 групи пацієнтів встановлено перевищенням вмісту ФНП-Ж, ІЛ 1,2,8 за незмінного вмісту ІЛ 6 та 8.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гурин В.Н. Содержание свинца в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях / В.Н. Гурин, А.Г. Мрочек, И.Н. Семененя // *Здравоохранение*. — Минск, 2008. — № 1. — С. 21-24.

2. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинець: ураження судинної системи // *Укр. кардіологічний журнал*. — 1996. — № 2. — С. 56-58.

3. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов /

В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская, Т.А. Билько, Е.Г. Лампека // *Современные проблемы токсикологии*. — 2003. — № 1. — С. 22-28.

4. Роль молекул клеточных адгезивных и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе / А.И. Тепляков, Н.Г. Кручинский, Е.В. Прищепова, Т.И. Чергова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 1999. — № 3. — С. 11-15.

5. Туморнекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинико-иммунологические сопоставления / Е.Г. Сергеева, Р.П. Огурцов, Н.А. Зиновьева и др. // *Кардиология*. — 1999. — № 3. — С. 26-29.

6. Цитокининдуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / М.И. Лутай, Т.И. Гавриленко, Е.М. Корнилина, Л.В. Якушко // *Укр. кардіол. журнал*. — 2002. — № 5. — С. 14-17.

8. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза / Е.И. Амчиславский, Д.И. Соколов, Е.А. Старикова, И.С. Фрейдлин // *Мед. иммунология*. — 2003. — № 5-6. — С. 493-506.

REFERENCES

1. Gurin V.N., Mrochek A.G., Semeneniya I.N. *Zdravookhranenie (Belarus)*. 2008 ; 1 : 21-24. (in Russian)

2. Zerbino D.D., Solomenchuk T.M. *Ukr. kardiologichnyi zhurnal*. 1996 ; 2 : 56-58. (in Ukrainian)

3. Stezhka V.A., Dmitruha N.N., Pokrovskaya T.N., Bilko T.A., Lampeka E.G. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2003 ; 1 : 22-28. (in Russian)

4. Teplakov A.I., Kruchinskii N.G., Prishchepova E.V., Chegerova T.I. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 1999 ; 3 : 11-15. (in Russian)

5. Ogurtsov R.P., Popov V.G., Pigarevskii P.V., Gudkova A.Ya., Zinoveva N.A., Kuznetsova S.A., Sergeeva E.G. *Kardiologiya*. 1999 ; 3 : 26-29. (in Russian)

6. Lutai M.Y., Havrylenko T.Y., Kornilyna E.M., Yakushko L.V. *Ukr. kardiolog. zhurnal*. 2002 ; 5 : 14-17. (in Russian)

7. Amchislavskii E.I., Sokolov D.I., Starikova E.A., Freidlin I.S. *Med. immunologiya*. 2003 ; 5-6 : 493-506. (in Russian)

Надійшла до редакції 10.01.2014.