

ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАРКЕРІВ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ПРИ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ

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

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

Вступ. Численними дослідженнями останніх років доведена роль свинцю як хімічного фактору у формуванні багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема раннього атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [1,2,3].

Такі дослідження підтверджують значну поширеність артеріальної гіпертензії у людей, які професійно контактують зі свинцем у відносно низьких концентраціях. Даний стан супроводжувався формуванням початкових змін у вигляді лабільності артеріального тиску з тенденцією до формування артеріальної гіпертензії [2].

Так, Landrigan P. J. [1989] вказує, що у разі тривалого контакту працівників зі свинцем при низьких концентраціях у виробничих умовах, вплив ксенобіотика формує підґрунтя для раннього розвитку артеріальної гіпертензії та атеросклерозу у майбутньому [8].

Кундієв Ю. І. [2001] на підставі експериментальних робіт, вказує на пряму кардіотоксичну дію свинцю та існування пропорційної залежності між дозою поглинутих сполук свинцю, тривалістю їх надходження до організму, частотою виникнення та клінічними проявами артеріальної гіпертензії [4].

Таким чином, відповідно до сучасних наукових досліджень останніх років, свинцю належить важлива роль у формуванні пошкодження ендотелію з виникненням судинної імунізапальної реакції за участю цитокинів [5,6,7]. Цитокини – низькомолекулярні білкові молекули, дія яких спрямована на забезпечення процесів міжклітинної комунікації. Кожен цитокін виявляє синергічну або інгібувальну активність по відношенню до інших цитокинів, що зумовлює оптимальну реакцію в межах цитокинової сітки, за умов саморегуляції. В основі формування запалень лежить порушення балансу між синтезом прозапальних та протизапальних цитокинів.

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.

Метою даного дослідження стало вивчення особливостей змін про- і протизапальних цитокинів, та оцінка прогностичної цінності показників, що вивчаються, 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 I групи увійшли особи, що віднесені до небезпечних (загрозливих здоров'ю) рівнів свинцю крові ($2,12 \pm 0,013$ мкмоль/л); до II групи віднесені особи з допустимим вмістом свинцю крові (з вираженою астено-вегетативною симптоматикою) – рівень свинцю $1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л; до III групи віднесені особи з допустимим вмістом свинцю крові (з окремими симптомами астеничного синдрому) – рівень свинцю $1,72 \pm 0,028$ мкмоль/л.

Усі обстежені працівники були особами чоловічої статі. Середній вік працівників I групи (51 особа) склав $43,5 \pm 1,3$ років; II групи (46 осіб) – $39,9 \pm 1,8$ років; III групи (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. Працівники основної та контрольної групи були репрезентативними за віком та статтю.

Визначення вмісту інтерлейкінів (IL) проводили з використанням набору для IL ELISA kit Кат. №: 108-850 050 (Diacclone, France). 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, вважали доцільним використовувати для їх обробки критерії як параметричної так і непараметричної статистики. Було використано програмне 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

Рівень цитокинів та ФНП- α у працівників, експонованих свинцем

Показники	Одиниці виміру	Основна група			Практично здорові особи
		I група	II група	III група	
Клас небезпеки Pb-K	Одиниці виміру	Небезпечні (загрозливі для життя)	Допустимі (носійство металу)	Допустимі (носійство металу)	Оптимальні (фізіологічна норма)
ФНП- α	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 групи практично здорових осіб ($p < 0,05$).

(95 % ДІ). Кореляційний аналіз проводили з розрахунком парного коефіцієнту кореляції Пірсона, з визначенням 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 %.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз рівня ФНП- α

встановив, що у I групи працівників спостерігається зниження його рівня у 1,16 разів (20,8 \pm 0,33 пг/мл) у порівнянні з групою практично здорових осіб (24,2 \pm 0,90 пг/мл; $p < 0,05$) (табл. 1). Для II групи працівників було характерним вірогідне зниження показника ФНП- α у 1,11 разів (21,7 \pm 0,44 пг/мл) у порівнянні з групою практично здорових осіб (24,2 \pm 0,90 пг/мл). У III групи працівників значення ФНП- α вірогідно перевищували значення показників практично здорових осіб (24,2 \pm 0,90 пг/мл; $p < 0,05$) у 1,4 рази та становило 33,7 \pm 0,4 пг/мл. Розбіжність показника ФНП- α у сироватці крові між групами досліджуваних працівників вірогідні ($p < 0,05$). Максимальне значення показника встановлено у III групи обстежених (33,7 \pm 0,4 пг/мл), мінімальне значення у I групи працівників (20,8 \pm 0,33 пг/мл; $p < 0,05$).

Вміст прозапального інтерлейкіну (ІЛ)-1 коливався в залежності від рівню свинцю у крові. Так, у I групи значення показника становлять 22,5 \pm 0,14 пг/мл, що у 1,15 разів менш від показника у практично здорових осіб (26,0 \pm 0,71 пг/мл; $p < 0,05$). Вміст ІЛ-1 у II групи вірогідно перевищує значення показників у практично здорових осіб у 1,14 рази та становить 29,7 \pm 0,3 пг/мл ($p < 0,05$). У III групи показник ІЛ-1 мав найбільше значення і становив 39,2 \pm 0,5 пг/мл, що у 1,5 рази перевищує показники групи практично здорових осіб (26,0 \pm 0,71 пг/мл). Розбіжності між групами та групою практично здорових осіб були достовірні ($p < 0,05$).

Виходячи з отриманих даних ІЛ-1 у III групи працівників мав максимальні значення (39,2 \pm 0,5 пг/мл) з поступовим зниженням їх до рівня 22,5 \pm 0,14 пг/мл у I групи працівників.

Аналізуючи вміст прозапального цитокину ІЛ-6 з'ясовано, що у I групи значення показника (67,9 \pm 0,63 пг/мл) вірогідно перевищували у 1,59 разів аналогічні в групі практично здорових осіб (42,7 \pm 1,25 пг/мл) та мали найвищі рівні ($p < 0,05$). Значення показника ІЛ-6 у II групи обстежених сягали 53,5 \pm 0,52 пг/мл, що у 1,25 рази перевищували показники у практично здорових осіб (42,7 \pm 1,25 пг/мл; $p < 0,05$). У III групи обстежених хворих значення показника ІЛ-6 становили 43,2 \pm 0,49 пг/мл, що не

перевищувало показники у практично здорових осіб 42,7 \pm 1,25 пг/мл.

Аналізуючи вміст прозапального цитокину ІЛ-8 з'ясовано наступні особливості. У I групи працівників значення показника сягають 73,3 \pm 0,48 пг/мл, що у 1,45 рази перевищує показники практично здорових осіб 50,22 \pm 0,97 пг/мл ($p < 0,05$). Значення ІЛ-8 у II групи працівників 78,8 \pm 0,54 пг/мл статистично перевищує значення практично здорових осіб (50,22 \pm 0,97 пг/мл) у 1,56 разів. У III групи працівників рівень ІЛ-8 склав 47,7 \pm 0,63 пг/мл, що у 1,05 разів нижче від значень показників практично здорових осіб (50,22 \pm 0,97 пг/мл).

Отримані у результаті дослідження дані наведені у табл. 1.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволяють стверджувати про зміни у цитокиновому профілі, які відбуваються під впливом свинцю, супроводжуються формуванням системної запальної відповіді (ССЗВ), номенклатура якої залежить від вмісту ксенобіотика.

У разі експозиції малими дозами свинцю вже з мінімальним вмістом ксенобіотика в крові (III група) встановлено вірогідне перевищення ФНП- α . В зв'язку з тим, що цей протизапальний цитокин швидко реагує на дію флогогенних агентів, зокрема, свинцю. Однак, у II групи спостерігається вірогідне зниження вмісту ФНП- α понад групу контролю та максимально цей показник знижується у I групи працівників.

Відповідно до літературних даних, отримана варіабельність вмісту показника ФНП- α з максимальними значеннями в III групі працівників до вірогідного зниження в I групі може бути обумовлено, по-перше, активним синтезом цитокинів на дію фактору малої інтенсивності, по-друге, ФНП- α швидко зв'язується з рецепторами органів-мішеней та швидко елімінується з організму. Однак, у світлі сучасних досліджень, зниження рівня фактору некрозу пухлин- α може виступати як ранішній маркер розвитку гіперкоагуляційного синдрому, який призводить до стимуляції синтезу інгібітору активації тканинного плазміногену, що утворюють всі клітини судинної стінки. Такі зміни сприяють порушенню

Таблиця 2

Рівень протизапальних цитокинів у працівників, експонованих свинцем

Показники	Од. виміру	Основна група			Група практично здорових осіб
		I група	II група	III груп	
Клас небезпеки Pb-K	Одиниці виміру	Небезпечні (загрозливі для життя)	Допустимі (носіїство металу)	Допустимі (носіїство металу)	Оптимальні (фізіологічна норма)
ІЛ-4	пг/мл	29,5±0,18*	30,03±0,29*	38,4±0,72*	32,71±0,89
ІЛ-10	пг/мл	77,15±1,22*	72,10±1,02*	65,22±1,54	68,3±0,97

Примітка: *вірогідні відмінності показників у хворих основної та групи практично здорових осіб (P < 0,05).

судинного гемостазу, що знижує активність фібринолітичної системи та призводить до погіршення реологічних властивостей крові у судинах, підвищує імовірність виникнення судинного тромбозу.

Так, першими у систему цитокинової кооперації вступають прозапальні інтерлейкини 1,2 та ФНП-α, що мають максимальні значення у III групи працівників з поступовим зниженням рівня нижче значень практично здорових осіб у I групи працівників.

Зважаючи на те, що ФНП-І та ІЛ-1 виступають індикторами синтезу ІЛ-6, отримані зміни вмісту якого характеризуються поступовим збільшенням з найбільшим вмістом у I групи. Відповідно до літературних даних доведено дії ІЛ-6 у гіперпродукції гострофазових білків – С-реактивного протеїну, фібриногену.

Отримані зміни ІЛ-8, що належить до групи хемокинів характеризувалися перевищенням його вмісту у пацієнтів II та I груп хворих. Відповідно до літературних даних інтерлейкін-8 виступає маркером гостроти перебігу захворювання та може розглядатися як прогностичний маркер його перебігу.

Зважаючи на те, що важливе місце у цитокинової відповіді відведено протизапальним цитокинам, нами проведено вивчення їх вмісту у крові працівників, експонованих свинцем (табл. 2).

В результаті дослідження встановлено, що вміст протизапального цитокину ІЛ-4 має найбільше значення у III групи працівників 38,4±0,72 пг/мл, та у 1,17 разів перевищує показники практично здорових осіб (32,71±0,89 пг/мл). Поступово зниження рівню ІЛ-4 відбувається у II групи працівників до значень 30,03±0,29 пг/мл, що у 1,08 разів менше за значення практично здорових осіб (32,71±0,89 пг/мл). Максимальне низькі значення цитокину встановлено у I групи працівників 29,5±0,18 пг/мл, що у 1,1 рази менш за значення практично здорових осіб (32,71±0,89 пг/мл).

Аналізуючи значення протизапального ІЛ-10, встановлено, що у III групи працівників рівень цитокину не перевищує значення практично здорових осіб, відповідно 65,22±1,54 пг/мл та 68,3±0,97 пг/мл.

При аналізі вмісту протизапального інтерлейкину -10 встановлені такі закономірності: у III групи працівників значення показника не перевищували значення практично здорових осіб та сягали 65,22±1,54 пг/мл. У II групи працівників спостерігається перевищення показника понад значення практично здорових осіб у 1,05 рази,

Таблиця 3
Прогностична оцінка рівнів цитокинів, що асоціюється з небезпечними рівнями свинцю крові

Показник	Порогові значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична ефективність (точність) (%)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
ФНП-α	≤ 25,85	95,45 (84,5 - 99,4)	62,79 (46,7 - 77,0)	79,1	AUC=0,797; p=0,0001
ІЛ1	≤ 32	95,45 (84,5 - 99,4)	72,09 (56,3 - 84,7)	83,8	AUC=0,884; p=0,0001
ІЛ2	≤ 12	97,73 (88,0 - 99,9)	72,09 (56,3 - 84,7)	84,9	AUC=0,854; p=0,0001
ІЛ4	≤ 32	88,64 (75,4 - 96,2)	69,77 (53,9 - 82,8)	79,2	AUC=0,790; p=0,0001
ІЛ6	> 56	79,55 (64,7 - 90,2)	95,35 (84,2 - 99,4)	87,5	AUC=0,750; p=0,0001
ІІ10	> 73	65,91 (50,1 - 79,5)	86,05 (72,1 - 94,7)	76,0	AUC=0,826; p=0,0001
ІЛ8	> 66,7	95,45 (84,5 - 99,4)	65,12 (49,1 - 79,0)	80,3	AUC=0,704; p=0,001

відповідно 72,10±1,02 пг/мл та 68,3±0,97 пг/мл. Максимальне перевищення значень вмісту ІЛ-10 у 1,12 разів відзначено у I групи працівників відповідно 77,15±1,22 пг/мл та 68,3±0,97 пг/мл.

Таким чином, отримані зміни в системі протизапальних цитокинів підтверджують участь цитокинів у формуванні специфічної імунної відповіді.

Протизапальні цитокини -4 та -10 інгібують запалення та синтез протизапальних цитокинів, активування активних форм кисню, що узгоджується з літературними даними. Найбільш активно в системі протизапальної відповіді залучається ІЛ-4, що підтверджується перевищенням цього показника у III групи працівників з поступовим зниженням його вмісту у I групи. Доведена в літературних даних поетапність включення в протизапальну відповідь ІЛ-10, підтверджується незмінним рівнем у III групи працівників та підвищенням вмісту ІЛ-10 у II та I групи з максимальним значенням у останньої групи.

Таким чином, отриманий дисбаланс в системі кооперації цитокинової відповіді між системою прозапальних та протизапальних цитокинів підкреслює важливість діагностики порушень в залежності від вмісту свинцю крові.

З метою визначення прогностичної оцінки рівнів цитокинів,нами була проведено визначення прогностичної точності для всіх наведених показників.

Таблиця 4
Оцінка відносного ризику відхилень цитокинів (RR) при небезпечній концентрації свинцю у крові

Показник	Порогові значення	Відносний ризик відхилень відносно порогового рівня показника (RR)	RR (95%ДІ)
ФНП-α	≤ 25,85	10,50	2,73 – 40,37 *
IL1	≤ 32	12,83	3,32 – 49,54 *
IL2	≤ 12	25,02	3,62 – 173,09 *
IL4	≤ 32	5,25	2,30 – 12,00 *
IL6	> 56	5,26	2,89 – 9,54 *
IL10	> 73	2,87	1,83 – 4,52 *
IL8	> 66,7	11,05	2,87 – 42,55 *

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

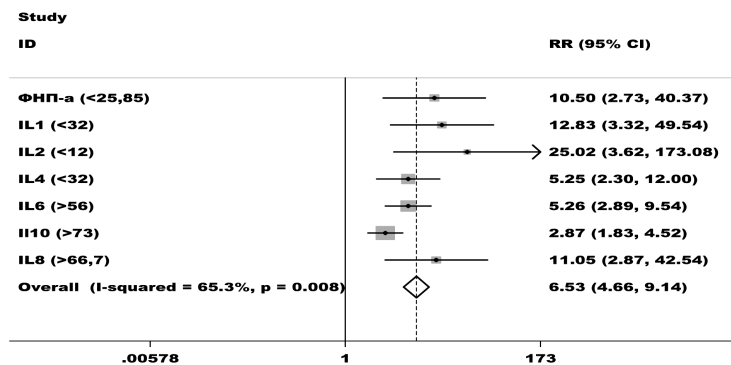


Рис. Відносний ризик відхилення показників відносно порогових рівнів при небезпечних рівнях свинцю у крові.

Прогностична оцінка рівнів цитокинів, що асоціюється з високими рівнями свинцю крові наведено в таблиці 3.

Прогностична точність для всіх наведених показників коливається в межах 76,0 – 87,5%. Всі моделі за цитокінами є статистично значимими ($p < 0,05$) та характеризуються високими параметрами чутливості та специфічності порогових рівнів показників. При високих концентраціях свинцю найбільш суттєво зростає ризик зниження ФНП-α

(в 10,5 разів), IL1 (в 12,3 рази), IL2 (в 25 разів) та підвищення IL8 (в 11,05 раза).

У таблиці 4 наведена прогностична оцінка рівнів цитокинів, що асоціюється з високими рівнями свинцю крові.

Для наведених показників притаманний значний рівень гетерогенності відносних ризиків цитокинів – коефіцієнт гетерогенності $I^2 = 65,3\%$, $p = 0,0001$ (рис.).

Висновки.

1. Особливості токсичного впливу свинцю на імунзапальні судинні реакції як фактора малої інтенсивності полягають в тому, що залежно від рівня свинцю крові здійснюється поетапна зміна цитокинового профілю. Номенклатура і вираженість цих змін в динаміці хронічного впливу характеризується каскадною зміною досліджуваних цитокинів, у зв'язку з чим, для кожної стадії цитокинової відповіді характерні свої константи: для III групи – підвищення рівня ФНП – α; іЛ-1; іЛ-2 при відсутності змін іЛ-6 і зниженні іЛ-8; для II зниження ФНО- α; іЛ-2; при підвищеному рівні іЛ-1, іЛ-6 та іЛ-8; для I групи зниження ФНО – α, іЛ-1, іЛ-2, на тлі підвищеного рівня іЛ-6, іЛ-8.

2. Прогностична точність для всіх наведених показників коливається в межах 76,0 – 87,5%. Всі моделі за цитокінами

є статистично значимими ($p < 0,05$) та характеризуються високими параметрами чутливості та специфічності порогових рівнів показників.

Перспективи подальшого застосування.

Визначення рівня порогових значень показників цитокинів сприяє покращенню стратифікації прогнозу ризику ускладнень та формування реалізації профілактичних заходів. Вивчаються порогові рівні показників для показників цитокинового профілю за умов експозиції свинцем, що створює підґрунтя для розробки профілактичних та лікувальних заходів.

Література

1. Гурин В. Н. Содержание свинца в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях / В. Н. Гурин, А. Г. Мрочек, И. Н. Семенова // Здоровоохранение / Минск. – Минск, 2008. – № 1. – С. 21-24.
2. Зербіно Д. Д. Свинець: ураження судинної системи / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // 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 [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 1. – С. 22-28.
4. Кундієв Ю. І. Професійні захворювання, що виникають внаслідок впливу хімічних речовин / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Професійне здоров'я в Україні. Епідеміологічний аналіз. – К. : Издательский дом «Авиценна», 2006. – С. 151–165.
5. Роль молекул клеточных адгезивных и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе / А. И. Теляков, Н. Г. Кручинский, Е. В. Прищепова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – № 3. – С. 11-15.
6. 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.
7. Цитокининдуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / М. И. Лутай, Т. И. Гавриленко, Е. М. Корнилина [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 14-17.
8. Landrigan P. J. The neurotoxicity of industrial solvents: a review of the literature // Brit. J. Ind. Med. – 1989. – Vol. 46, № 9. – P. 593–596.

УДК 615.916'1:546.815/.819:616-002

ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАРКЕРІВ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ПРИ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ

Карлова О. О., Яворовський О. П., Чайковський Ю. Б., Брежнева В. Ю.

Резюме. У статті висвітлені питання щодо змін цитокинового профілю у працівників, експонованих свинцем в залежності від вмісту свинцю у крові.

Розглянуті номенклатура та вираженість змін цитокинових констант в залежності від рівня свинцю у крові. Визначені порогові рівні показників, що вивчаються. Відзначена прогностична точність для всіх наведених показників.

Ключові слова: свинець, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни.

УДК 615.916'1:546.815/.819:616-002

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МАРКЕРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦОМ

Карлова Е. А., Яворовский А. П., Чайковский Ю. Б., Брежнева В. Е.

Резюме. Статья посвящена вопросам изменений цитокинового профиля у рабочих, экспонированных свинцом, в зависимости от содержания свинца в крови.

Рассмотрена номенклатура и выраженность изменений цитокиновых констант в зависимости от уровня свинца в крови. Определены пороговые уровни изучаемых показателей. Отмеченная прогностическая точность для всех приведенных показателей.

Ключевые слова: свинец, фактор некроза опухоли, интерлейкины.

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

The Prognostic Potential of the Markers the Proinflammatory Activation with Exposure by Lead

Karlova E. A., Yavorovsky A. P., Tchaikovsky Y. B., Brezhneva V. E.

Abstract. The role of lead as chemical factors in the formation of many cardiovascular diseases has been proven by numerous studies in recent years, including studies of early atherosclerosis, hypertension and coronary heart disease.

These studies demonstrate the prevalence of hypertension in people who professional contact with lead in relatively low concentrations, accompanied by the formation of the initial changes in the form of blood pressure lability with a tendency to the formation of arterial hypertension. The foundation of cardiovascular problems are the immunoinflammatory processes with cytokines.

The purpose of this study is to investigate changes of pro – and anti-inflammatory cytokines with the performance assessment of prognostic value in the exposure by lead.

The study involved 203 patients who were examined at the base of SES MSP number 18 of MOH of Ukraine in Kiev, which had a direct professional contact with lead. Patients were divided into 3 groups depending on the amount of lead levels. The persons with hazardous (dangerous to health) blood lead levels ($2,12 \pm 0,013$ mcmol / l) included to the 1st group, patients with acceptable lead content of blood included to the second group. However, two groups of patients was identified according to clinical manifestations of the patients: second group – the level of lead $1,92 \pm 0,013$ mcmol / l, the third group – the level of lead $1,72 \pm 0,028$ mcmol / l. Studied patients were male. The average age of the patients of the 1st group (51 persons) was $43,5 \pm 1,3$ years; 2nd (46 people) – $39,9 \pm 1,8$ years, 3rd (49 people) – $40,3 \pm 1,4$ years. The control group included 57 healthy patients (males), average age was $44,7 \pm 1,5$ years. It was detected the changes of humoral immunity depending on the lead content of blood.

Results. The features of the toxic effects of lead on vascular immunoinflammatory response as a factor of low intensity lies in gradual changes of cytokine profile depending on the level of blood lead. The range and severity of these changes is characterized by a cascade change of the cytokines, and therefore, for each stage of cytokine responses characterized by its constant: for Group III – increasing TNF – α , IL-1, IL-2, no change of IL-6 and IL-8 reduction; for second group II – reduced secretion TNF – α , IL-2, which causes depletion of secretory capacity of cells and stimulating effect on IL-6, with increased levels of IL-1, there is an increase levels of IL-6 and IL-8; for the first group found depletion of secretory ability of cells for TNF – α , IL-1, IL-2, due to high levels of IL-6, IL-8.

Predictive accuracy for all of these indicators varies between 76.0 – 87.5%. All models with cytokines are statistically significant ($p < 0,05$) and are characterized by high sensitivity and specificity parameters of the indicator thresholds. At high concentrations of lead in most significantly increases the risk of reduction of TNF- α (in 10.5 times), IL-1 (in 12.3 times), IL-2 (in 25 times), and increase IL-8 (in 11.05 times).

Conclusions. Complex investigations the content of proinflammatory cytokines are allow identify the main links of the developing imbalance in cytokine system, and points to their dependence on blood lead levels.

Keywords: lead, tumor necrosis factor, interleukins.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 18. 08. 2014 р.