**Мельник Юлія Петрівна. Процес вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидатної системи при впливі свинцю (експериментальні та виробничі дослідження): дис... канд. біол. наук: 14.02.01 / Інститут медицини праці АМН України. - К., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Мельник Ю.П. Процес вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи при впливі свинцю.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна. – Інститут медицини праці АМН України, Київ, 2004.  Дисертація присвячена вивченню впливу свинцю на прооксидантно-антиоксидантний статус організму і стан інтегрального гуморального гомеостазу за субфракційним макромолекулярним складом плазми крові та науковому обґрунтуванню перспективності використання результатів цих досліджень в експериментальній та клінічній токсикології для виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку свинцевої інтоксикації. Підгостра та субхронічна свинцева інтоксикація ацетатом свинцю у дозі 1/100 LD50супроводжується пригніченням активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові. У робітників, які мали професійний контакт із сполуками свинцю виявлено зниження активності процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові. У хворих на хронічну свинцеву інтоксикацію спостерігалася активація процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові з його розгалуженням внаслідок антиоксидантної недостатності.  В порівняльних експериментальних дослідженнях на щурах при моделюванні свинцевої, марганцевої і свинцево-марганцевої інтоксикацій в різних дозах доведено, що метод ЛК-спектроскопії володіє достатньою для медико-біологічних досліджень специфічністю для визначення особливостей порушень стану інтегрального гуморального гомеостазу за субфракційним макромолекулярним складом плазми крові. Дослідженнями інтегрального гуморального гомеостазу методом ЛК-спектроскопії у контрольній групі, у робітників, які зазнають професійного впливу сполук свинцю та хворих на хронічну свинцеву інтоксикацію встановлена висока гомогенність плазми крові для кожної групи. Це дозволило сформувати референтні групові лазерні кореляційні спектри, які в подальшому могли використовуватися у якості еталонних при проведенні скрінінгових досліджень серед людей, що зазнавали впливу сполук свинцю з виробничого та/або навколишнього середовища.  В скрінінгових дослідженнях за участю механізаторів сільського господарства виявлена залежність порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу організму від інтенсивності накопичення свинцю у крові. Класифікаційним математичним аналізом особливостей лазерних кореляційних спектрів плазми крові механізаторів у порівнянні із референтними групами у частини з них виявлена наявність від 1 до 100*%* ознак, які характерні для високої професійної біологічної експозиції свинцем та хронічної свинцевої інтоксикації. | |
| |  | | --- | | Проведеними експериментальними дослідженнями на щурах та виробничими дослідженнями за участі людей, які зазнають професійного впливу сполук свинцю, доведено, що визначення прооксидантно-антиоксидантного статусу організму з використанням методу хемілюмінесценції плазми крові і активності ферментів антиоксидантного захисту та стану інтегрального гуморального гомеостазу за субфракційним макромолекулярним складом плазми крові методом лазерної кореляційної спектроскопії є інформативним для виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку свинцевої інтоксикації.  1. Підгостра та субхронічна свинцева інтоксикація після, відповідно, 5-ти та 25-разового внутрішньочеревного введення щурам ацетату свинцю у дозі 1/100 LD50супроводжується пригніченням активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові, що проявляється зниженням швидкості окислення ліпідів, вмісту перекисних продуктів вільнорадикального окислення та наростанням резистентності ліпідів до переокислення. При цьому в антиоксидантній системі організму щурів спостерігається функціональна напруга, на що вказує підвищена активність ферменту супероксиддисмутази (на 64*%*) та каталази (на 57*%*) після 5-разового і підвищена активність супероксиддисмутази (на 84*%*) та знижена активність каталази (на 71*%*) після 25-разового введення ацетату свинцю. Внаслідок цього розвиваються структурно-функціональні порушення в тканині печінки та пошкодження мембран гепатоцитів, на що вказує дистопія індикаторних ферментів у кров, свідченням якої є підвищена активність ферментів аланінамінотрансферази і лужної фосфатази в сироватці крові.  2. У робочих заводу з виготовлення художнього скла основних професій (видувальники, шліфувальники, набірники скла), умови праці яких характеризуються комплексним впливом нагріваючого мікроклімату, шуму, локальної вібрації (на рівні ГДР) та переважно несприятливим впливом окислів свинцю на рівні 0,048-0.01мг/м3 (перевищення ГДК до 4 разів) виявлено збільшення вмісту свинцю в крові (0,52±0,03 мг/л), -АЛК (2,93±0,94 мг/г Кр) і копропорфірину (57,41±21,8 мкг/г Кр) в сечі, еритроцитів з базофільною зернистістю (7,1±0,9), відсотка ретикулоцитів (1,2±0,10) та зниження активності процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові у порівнянні з контрольною групою, особи якої не працюють в шкідливих умовах і також експоновані сполуками свинцю (рівень свинцю у крові 0,39±0,01 мг/г). В антиоксидантній системі організму виявлялося зниження активності ферменту церулоплазміну (на 20*%*) та підвищення активності каталази (на 50*%*).  3. У хворих на хронічну свинцеву інтоксикацію, які не зазнають професійного впливу сполук свинцю, не виявлено суттєвого порушення порфіринового обміну та спостерігалося дещо інтенсивніше у порівнянні з робочими основних професій виведення свинцю з організму з сечею (0,094±0,044 мг/л). При цьому у них реєструвалася активація процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові з його розгалуженням внаслідок антиоксидантної недостатності, на що вказували результати дослідження її індукованої хемілюмінесценції та активності ферментів антиоксидантного захисту організму: зниження активності супероксиддисмутази (на 40*%*) та церулоплазміну (на 20*%*) і зростання активності каталази (на 70*%*).  4. На фоні виявлених порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу організму у робочих основних професій заводу з виготовлення художнього скла, які розвивалися внаслідок впливу сполук свинцю з виробничого середовища, виявлена дестабілізація внутрішньосистемних кореляційних зв’язків між окремими показниками, що характеризують активність процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів. У них зберігалося 15 зв’язків з 29 можливих та змінювалася направленість зв’язків між вмістом ТБК активних сполук та іншими показниками ВРПОЛ. В той же час, у хворих на ХСІ в умовах відсутності поточного впливу сполук свинцю з виробничого середовища спостерігалося відновлення окремих внутрішньосистемних зв’язків (між спонтанною хемілюмінесценцією плазми крові та інтенсивністю перебігу процесу ПОЛ, швидкістю окислення ліпідів, резистентністю ліпідів до переокислення) та формування нових (між показником інтегральної антиоксидантної забезпеченості організму антиоксидантами та вмістом ТБК активних сполук).  5. В порівняльних експериментальних дослідженнях на щурах при моделюванні гострої свинцевої, марганцевої і свинцево-марганцевої інтоксикацій одноразовим внутрішньоочеревним введенням високих доз ацетату свинцю (1/4 та 1/16 ЛД50 дози), хлористого марганцю (1/2 та 1/8 ЛД50) та їхньої суміші (1/16 ЛД50 ацетату свинцю 1/8 ЛД50хлориду свинцю) та підгострої (5 введень) і субхронічної (25 введень) свинцевої інтоксикацій відносно меншою дозою (1/50 ЛД50 ацетату свинцю) доведено, що метод ЛК-спектроскопії володіє достатньою для медико-біологічних досліджень чутливістю та специфічністю для визначення особливостей порушень стану інтегрального гуморального гомеостазу за субфракційним макромолекулярним складом плазми крові. Це підтверджувалося встановленою високою гомогенністю функції розподілу частинок плазми крові в групах щурів при кожній інтоксикації на рівні 67-95*%* та незначним відсотком спільних ознак в ЛК-спектрах (до 13*%*).  6. Дослідженням субфракційного макромолекулярного складу плазми крові методом ЛК-спектроскопії у контрольній групі, у робітників, професійно контактуючих із свинцем та хворих на хронічну свинцеву інтоксикацію встановлена його висока гомогенність за ФРЧ (53-84*%*), суттєва розбіжність між областями локалізації центрів тяжіння групових ЛК-спектрів і незначна зона їхнього перекриття (4-11*%*). Це свідчило про наявність специфічних порушень у стані інтегрального гуморального гомеостазу за субфракційним макромолекулярним складом плазми крові у робітників ПКС та хворих на ХСІ у порівнянні з контролем та у робітників ПКС у порівнянні з хворими на ХСІ. Останнє дозволило сформувати референтні групові ЛК-спектри, які в подальшому могли використовуватися у якості еталонних при проведенні класифікаційного математичного аналізу особливостей ФРЧ в ЛК-спектрах плазми крові при скрінінгових дослідженнях серед людей, що зазнавали впливу сполук свинцю з виробничого та/або навколишнього середовища, для виявлення ступеню біологічної експозиції організму свинцем.  7. В скрінінгових дослідженнях за участю трьох груп механізаторів сільського господарства, умови праці яких суттєво не розрізнялися за шумовими (86-92 дБА) та загальними вібраційними (112-120 дБА) навантаженнями, тривалістю робіт в умовах запиленості виробничого середовища, впливу нагріваючого мікроклімату та контакту з хімічними речовинами (до 80 днів на рік), але обробляли ґрунти, що були в різному ступені забруднені важкими металами, виявлена залежність порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу організму від інтенсивності накопичення свинцю у крові. Зі збільшенням біологічної експозиції організму свинцем наростали явища дезорганізації у взаємопов’язаному функціонуванні систем вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи, що проявлялося пригніченням активності цього процесу і дестабілізацією у забезпеченні сукупного антиоксидантного захисту організму: антирадикальної (фермент СОД), антиперекисної (фермент КТ) і сироваткової (фермент ЦП) ланок АОС. Це супроводжувалося структурно-функціональним ураженням тканини печінки та мембран гепатоцитів, свідченням чому було порушення білоксинтетичної функції цього органу (зниження активності ферментів церулоплазміну та холінестерази).  8. Класифікаційним математичним аналізом особливостей ФРЧ в ЛК-спектрах плазми крові механізаторів у порівнянні зі сформованими референтними групами контролю, робітників ПКС та хворих на ХСІ у частини з них виявлена у субфракційному макромолекулярному її складі наявність від 1 до 100*%* ознак, які характерні для високої професійної біологічної експозиції свинцем та хронічної свинцевої інтоксикації. Виділена група механізаторів, які потребували поглибленого клініко-лабораторного обстеження у зв’язку з підвищеним ризиком (1**-**100*%* спільних ознак) розвитку свинцевої інтоксикації. | |