

*Н.Г.Проданчук¹, член-кор. АМН України, Б.С.Шейман²,
Д.М.Н., О.И.Осадчая³, к.б.н., А.М.Боярская³, к.б.н.,
Н.А.Волошина⁴, к.м.н.*

ТОКСИКОПРОТЕОМИКА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя МЗ Украины¹;

УДСБ "Охматдет" МЗ Украины²;

Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины³;

НМУ им. А.А.Богомольца⁴, г. Киев

Результаты научных исследований последних 5 лет некоторых отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению генного ответа на воздействие различных этиологических факторов (токсикогеномика), позволяют сделать гипотетическое предположение о том, что закономерностью этого ответа является появление в кровяном русле различных "токсических протеомов" [1, 2, 5-7], имеющих общие и специфические свойства (токсикопротеомика). Общим свойством "токсических протеомов" является наличие у них потенциала повреждающей активности в отношении биологических мишеней организма. К специфическим свойствам можно отнести различия в размерах частиц "токсических протеомов", мест их преимущественного накопления на токсинесущих фракциях в кровяном русле, системно-органной тропности повреждения, которые, в свою очередь, зависят от вида этиологического фактора и специфичности генного ответа на его проникновение в организм человека. Повидимому, именно с "токсическими протеомами" можно соотнести термин "эндотоксин" или "токсин", который широко используется в медицинской литературе.

Наличие специфической взаимосвязи между этиологическими факторами, токсикогеномикой и токсикопротеомикой нашло свое отражение и подтверждение в работах по распознаванию этиологии заболевания с использованием "графического образа" параметров токсемии и "токсических протеомов" [4]. Созданная авторами библиотека "графических образов" токсемии и

"токсических протеомов" при различных этиологических факторах и экспертная система диагностики позволяет с высокой долей вероятности распознать бактериальные, вирусно-паразитарные, химические и другие причины заболевания у конкретного больного. Однако остается неясным ряд вопросов о свойствах и происхождении "токсических протеомов", в частности, до настоящего времени не исследованы взаимосвязи токсикометрических параметров последних с наличием воспалительных реакций в организме человека.

Целью настоящей работы явилось изучение воспалительных реакций, которые сопровождают тяжелое течение токсемии у человека, и их взаимосвязи с токсикометрическими характеристиками "токсических протеомов".

Задачи исследования:

1. Методом комплексной токсикометрии (с использованием диагностической системы "Токсикон") изучить параметры токсемии с определением характеристик "токсических протеомов" у больных с тяжелым течением токсикоза (размеры частиц и потенциалы повреждающей активности);
2. Определить у этих пациентов уровни некоторых про- и противовоспалительных медиаторов в плазме крови;
3. Провести исследование корреляционных зависимостей между характеристиками "токсических протеомов" и уровнями про- и противовоспалительных медиаторов;
4. На основании полученных данных сделать заключение о взаи-

мосвязях между "токсическими протеомами" и воспалительными реакциями, которые развиваются в процессе тяжелого течения заболевания у человека.

Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находилось 30 больных, которые проходили лечение в отделении реанимации Киевского центра термической травмы и пластической хирургии на базе клинической больницы №2 г. Киева. Общее состояние всех больных оценивалось как тяжелое. На момент обследования симптомы заболевания у всех больных соответствовали стадии ожоговой токсемии (7-10 сут с момента травмы). Возраст больных колебался от 24 до 65 лет.

У всех больных проводили комплексную токсикометрию крови с определением параметров токсемии и "токсических протеомов" [3, 4], а также концентрации про- и противовоспалительных медиаторов в крови (интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, медиатора ОНФ).

Для математической обработки полученных результатов была использована программа Statistica-6, StatSoft, USA.

Результаты исследований

Параметры токсемии и "токсических протеомов" у пациентов с ожоговой травмой представлены в табл. 1, рис. 1-3.

Как следует из представленных данных (табл.1), у больных с термической травмой токсичность (ЦАЛ) цельной плазмы соответствовала наличию эндотоксикоза тяжелой степени ($67,65 \pm 0,67$ %; норма — <20 %; тяжелая степень — >45 %). Наиболее выраженный потенциал ($p < 0.05$) повреждающей активности (токсичности) демонстрировали альбуминовая и свободноциркулирующая токсиннесущие фракции ($65,98 \pm 1,40$ % и $65,96 \pm 1,44$ %, соответственно; рис.1).

При детальном исследовании установлено, что наиболее выраженный потенциал повреждающей активности ($p < 0.05$) демонстрировали альбумин-ассоциированные ($47,51 \pm 1,50$ %; рис. 2) и свободноциркулирующие ($65,96 \pm 1,44$ %; рис. 3) "токсические протеомы" с размером частиц 10-200 нм.

Таким образом, проведенные токсикометрические исследования

Таблица 1

Некоторые результаты комплексной токсикометрии у пациентов с ожоговой травмой (n=30)

Параметры	ЦАЛ (%; M±m)
Токсичность цельной плазмы	67,65±0,67
Токсичность глобулиновой фракции	51,81±2,21
Токсичность альбуминовой фракции	65,98±1,40
Токсичность свободноциркулирующей фракции	65,96±1,44
Токсичность глобулин-ассоциированных протеомов (10-200 нм)	47,24±1,71
Токсичность альбумин-ассоциированных протеомов (10-200 нм)	47,51±1,50
Токсичность свободноциркулирующих протеомов (10-200 нм)	65,96±1,44
Токсичность глобулин-ассоциированных протеомов (<10 нм)	45,66±2,20
Токсичность альбумин-ассоциированных протеомов (<10 нм)	42,74±1,80
Токсичность свободноциркулирующих протеомов (<10 нм)	49,67±1,39

Примечание: ЦАЛ — цитолитическая активность лейкоцитов (токсичность).

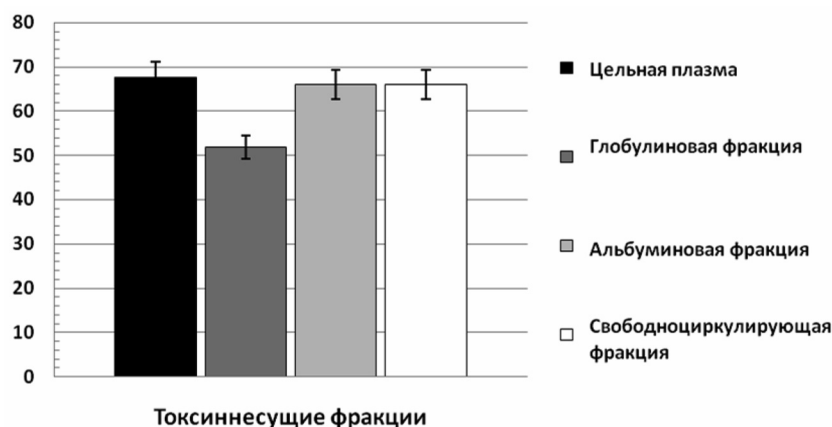


Рис. 1. Токсичность (%) цельной плазмы и ее токсиннесущих фракций

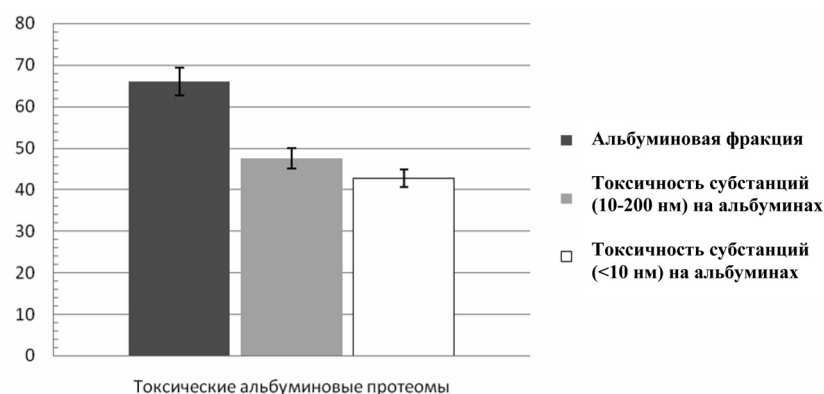


Рис. 2. Токсичность (%) альбумин-ассоциированных протеомов

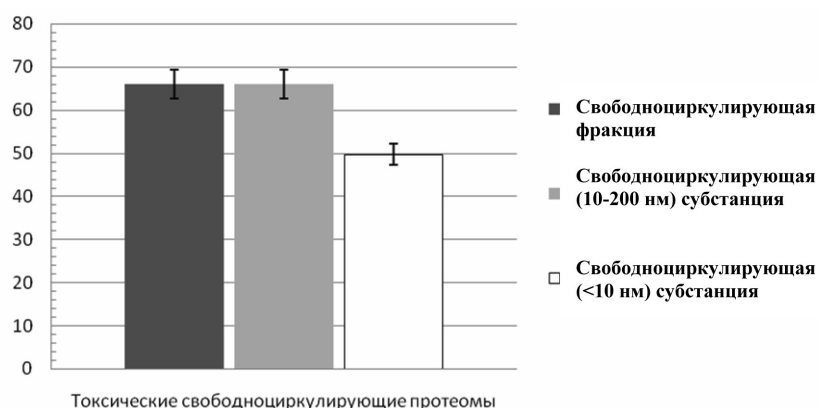


Рис. 3. Токсичность (%) свободноциркулирующих протеомов

позволяют сделать заключение о том, что основная роль в развитии токсемии у больных принадлежит токсическим протеомам с размером частиц 10-200 нм, которые в кровяном русле ассоциированы с альбуминовой и свободноциркулирующей токсиннесущими фракциями.

Уровни про- и противовоспалительных медиаторов у пациентов с ожоговой травмой представлены в табл. 2; рис.4, 5.

Установлено, что у пациентов с ожоговой травмой на начальном этапе заболевания происходит значительное повышение концентрации как про- и противовоспалительных интерлейкинов в плазме крови, так и медиатора ОНФ по сравнению с их содержанием у здоровых людей (рис. 4, 5). При этом наиболее значительно повысились концентрации противовоспалительных интерлейкинов и медиатора ОНФ (8-50-кратное увеличение) по сравнению с провоспалительными интерлейкинами (5-6-кратное увеличение).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных воспалительных реакций на начальном этапе развития ожоговой болезни.

Исследования корреляционной зависимости между уровнями про- и противовоспалительных медиаторов и параметрами токсических протеомов у пациентов с ожоговой травмой представлены в табл. 3.

Полученные результаты указывают на наличие достоверных корреляций между параметрами токсиннесущих фракций (альбуминовая и свободноциркулирующая), выполняющих транспортную роль для "токсических протеомов" (с раз-

Таблица 2

Концентрация про- и противовоспалительных медиаторов у больных с ожоговой травмой

Медиаторы	Содержание (Пг/мл, М±m)
ИЛ-1 (провоспалительный медиатор; норма — 26,0±8,1 Пг/мл)	146,77±1,45
ИЛ-2 (провоспалительный медиатор; норма — 12,75±1,25 Пг/мл)	64,17±0,53
ИЛ-4 (противовоспалительный медиатор; норма — 32,7±7,5 Пг/мл)	218,50±3,96
ИЛ-6 (противовоспалительный медиатор; норма — 42,7±8,5 Пг/мл)	542,23±4,04
ОНФ (опухоле-некротический фактор; норма — 24,2±6,0 Пг/мл)	1046,40±4,07

Таблица 3

Коэффициент (r) корреляции между параметрами воспалительных реакций и "токсических протеомов"

Токсины, обладающие прямой повреждающей активностью	ИЛ-1	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ОНФ
Токсичность цельной плазмы	—	—	—	—	—
Токсичность глобулиновой фракции	—	—	—	-0,48	—
Токсичность альбуминовой фракции	0,43	0,37	-0,58	—	0,43
Токсичность свободноциркулирующей фракции	—	—	—	—	—
Токсичность глобулин-ассоциированных протеомов (10-200 нм)	—	0,72	—	—	—
Токсичность альбумин-ассоциированных протеомов (10-200 нм)	—	—	—	—	—
Токсичность свободноциркулирующих протеомов (10-200 нм)	—	—	—	—	—
Токсичность глобулин-ассоциированных протеомов (<10 нм)	—	—	—	—	0,49
Токсичность альбумин-ассоциированных протеомов (<10 нм)	0,41	0,43	-0,52	—	—
Токсичность свободноциркулирующих протеомов (<10 нм)	0,61	0,57	-0,53	—	—

Примечание: в таблицу внесены цифровые значения (r) только тех параметров, которые обладают достоверными (p<0.05) корреляционными зависимостями

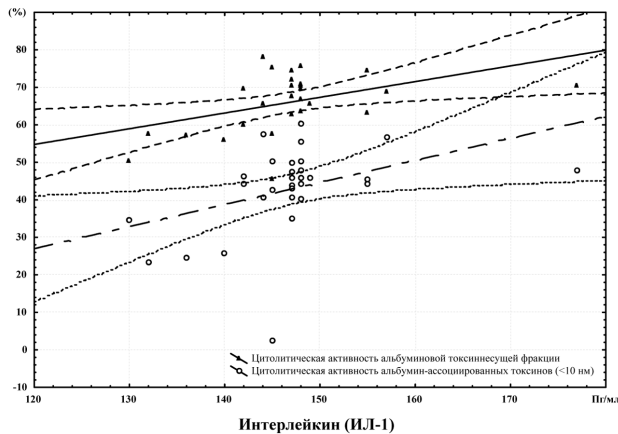


Рис. 4. Корреляционные зависимости (p<0.05) между параметрами альбуминовых протеомов и уровнями ИЛ-1 у больных с ожоговой травмой.

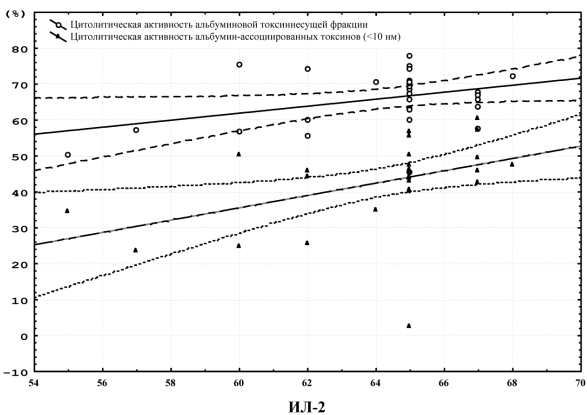


Рис. 5. Корреляционные зависимости (p<0.05) между параметрами альбуминовых протеомов и уровнями ИЛ-2 у больных с ожоговой травмой

мерами частиц 10-200 нм), и медиаторов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ОНФ в плазме крови (рис.4-7).

Мы не обнаружили достоверных корреляций между концентрацией

медиаторов воспаления и параметрами токсичности свободноциркулирующей токсиннесущей фракции крови. Особо следует отметить отсутствие достоверных корреляций

между уровнями воспалительных медиаторов и параметрами "токсических протеомов", играющих основную роль в развитии токсемии — альбумин-ассоциированных и сво-

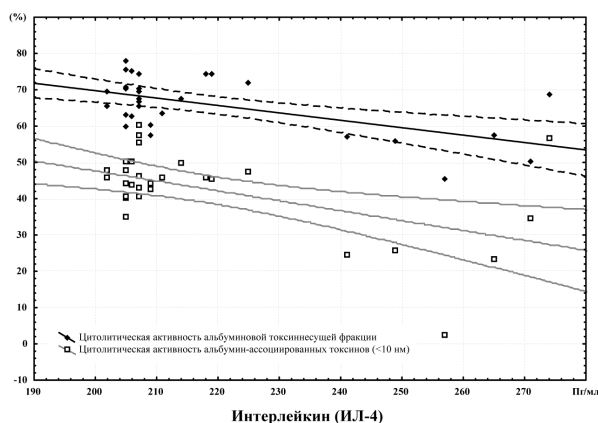


Рис. 6. Корреляційні залежності ($p < 0.05$) між параметрами альбумінових протеомів і рівнями ІЛ-4 у больових з ожоговою травмою

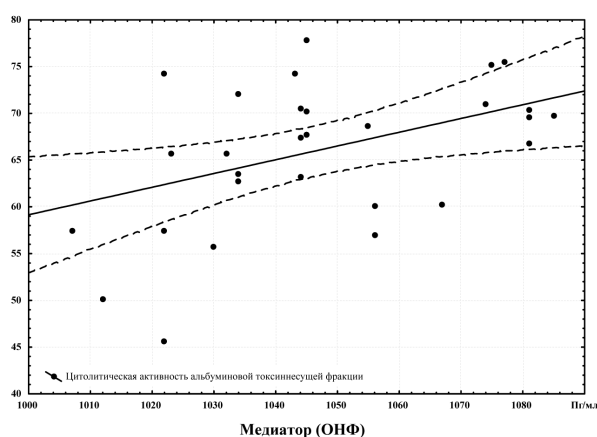


Рис. 7. Корреляційні залежності ($p < 0.05$) між параметрами альбумінових протеомів і рівнями ОНФ у больових з ожоговою травмою

бодноциркулюючих субстанцій с частинами розміром 10-200 нм.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии прямой взаимосвязи между параметрами и свойствами "токси-

ческих протеомов" и уровнем про- и противовоспалительных медиаторов в плазме крови. Можно полагать, что механизмы реализации повреждающего действия "токсических протеомов" на биологичес-

кие мишени не связаны с воспалительными реакциями и медиаторами воспаления, а сам воспалительный процесс может являться следствием развития токсикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Геномика, протеомика и биоинформатика — науки XXI столетия // Фармакологический вестник. — 2001. — №9. — С.30-37.
2. Каликинская Е. Протеомика против геномики, или Сломанный ключ к наследственным болезням // "Компьютерра". — 2001. — №35. — С.43-51.
3. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.И., Волошина Н.О. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії. Патент України на винахід № 74280 G01N33/48, A61B10/00; 15.11.2005. — Бюл. № 11, 2005 р.
4. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.И., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006. — Бюл. № 7, 2006 р.
5. Шейман Б.С., Осадчая О.И., Волошина Н.А., Ефименко Е.В. Аллергические заболевания и этиологический фактор в "графическом образе" токсемии / Тез. докл. "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии", НЦССХ им. А.Н.Бакулева. — Москва, 2004. — С.14.
6. Шейман Б.С., Осадчая О.И., Волошина Н.А. Системно-органная тропность эндотоксинов в графических образах токсемии / Тез. докл. 2-го съезда токсикологов Украины. — Киев, 2004. — С.147.
7. Шейман Б.С. Протеомика и эндотоксикоз — гармония в дисгармонии / Тез. докл. V-й междунар. конф. "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии". — Москва, 2006. — С.108-109.

М.Г.Проданчук, Б.С.Шейман, О.І.Осадча,
А.М.Боярська, Н.А.Волошина

ТОКСИКОПРОТЕОМІКА ТА ЗАПАЛЬНІ РЕАКЦІЇ

В роботі розглянуто питання про взаємозв'язок між токсикозом і запальними реакціями в організмі людини. Отримані результати свідчать, що пошкоджуючі властивості "токсичних протеомів" не зв'язані з запальними реакціями і медіаторами запалення.

N.G.Prodanchuk, B.S.Sheiman, O.I.Osachaya,
A.M.Boyarskaya, N.A.Voloshina

TOXICOPROTEOMICA AND INFLAMMATORY REACTIONS

In work questions on interrelation between a endotoxikosis and inflammatory reactions in an organism of the person are considered. The received results testify that damaging properties "toxic proteomes" are not connected to inflammatory reactions and mediators inflammation.