

жилых домов, лифты и автомобили, перевозящие детей до 14 лет, детские площадки, рабочие места в помещениях, образовательные учреждения, подземные переходы и остановки) [4]. Запрещена реализация ЭС, жидкостей для них лицам моложе 18 лет [4, 5]. Введена обязательная сертификация нетабачных никотиносодержащих изделий, никотиносодержащих ЭС и жидкостей для них. Установлены требования к информации на потребительской упаковке товаров, наличию документов, подтверждающих их безопасность, ограничению содержания никотина в продукции.

Таким образом, использование ЭС несет подтвержденные риски для здоровья человека, в том числе оказывает негативное влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. Подходы государственного регулирования обращения ЭС в странах мира имеют различную направленность – от полного либо частичного запрета обращения, ограничений по рекламе, возрастной доступности, особенностей их маркировки до отсутствия регулирования данной продукции. В настоящее время отсутствует единое регулирование рынка продукции, альтернативной сигаретам, государств – членов Евразийского экономического союза, в стадии разработки находится Технический регламент Евразийского экономического союза «Технический регламент на никотиносодержащую продукцию».

Литература

1. Конституция Республики Беларусь : с изм. и доп., принятыми на респ. референдумах 24 нояб. 1996 г., 17 окт. 2004 г. и 27 февр. 2022 г. – Минск : Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь, 2022. – 80 с.
2. Electronic Cigarette Harms: Aggregate Evidence Shows Damage to Biological Systems / S. L. Hamann [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023. – Vol. 20, iss. 19. – Art. 6808.
3. E-cigarette use and respiratory symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis / M. M. Alqahtani [et al.] // Tob. Induc. Dis. – 2023. – Vol. 21. – Art. 168.
4. О государственном регулировании производства, оборота и потребления табачного сырья и табачных изделий [Электронный ресурс] : Декрет Президента Респ. Беларусь, 17 дек. 2002 г., № 28 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2024.
5. Об основах государственной молодежной политики : Закон Респ. Беларусь от 7 дек. 2009 г. № 65-3 : с изм. и доп. от 10 янв. 2011 г. № 242-3, 10 июля 2012 г. № 426-3, 4 июня 2015 г. № 274-3, 21 окт. 2016 г. № 434-3, 5 окт. 2022 г. № 205-3 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2024.

Поступила 16.09.2024

СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА

¹Пузан Н. Д., *natali_lu@tut.by*,

²Беляковский В. Н., д. м. н., профессор, *vnbel55@mail.ru*,

²Громыко Н. Л., к. м. н., доцент, *natatali@yandex.ru*,

¹Чешик И. А., к. м. н., доцент, *igor.cheshik@gmail.com*,

²Михайлов И. В., к. м. н., доцент, *igor-mikhailov-2014@yandex.ru*

¹Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь,

²Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

При любой патологии эндогенная интоксикация (далее – ЭИ), эндотоксикоз, усугубляет течение заболевания. Механизмы развития ЭИ можно разделить на несколько групп [1]:

- процессы деградации, приводящие к накоплению избыточного количества промежуточных и конечных метаболитов;
- нарушение функционирования систем организма, которые связывают, инактивируют и выводят из организма продукты метаболизма;
- повреждение барьерных систем, обычно регулирующих обмен веществ между клеткой и внеклеточным пространством, предотвращающих попадание токсичных веществ в клетку.

Изменения в эндокринной, иммунной и других системах также способствуют развитию ЭИ. Однако все попытки идентифицировать токсин или токсичные вещества, специфичные для конкретных патологий, до сих пор не увенчались успехом. Патологические состояния характеризуются накоплением большого количества промежуточных и конечных метаболитов, которые могут повреждать органы и ткани. Невозможно идентифицировать все токсичные вещества внутреннего происхождения. Кроме того, существует большое разнообразие их мишеней, следовательно, ЭИ лежит в основе как специфических, так и общих клинических проявлений. Таким образом, синдром неспецифической ЭИ сам по себе может рассматриваться как важный компонент патогенеза всех заболеваний [1].

ЭИ может проявляться на двух уровнях – метаболическом и клиническом. Метаболический эндотоксикоз характеризуется чрезмерным накоплением нормальных и патологических метаболитов, которые могут быть обнаружены с помощью биохимических и других лабораторных анализов. Клинические проявления эндотоксикоза включают как изменения обмена веществ, так и различные клинические симптомы, такие как осложнения заболевания и побочные эффекты терапии [1].

Окислительный стресс является одним из факторов, способствующих развитию ЭИ, и развивается, когда механизмы антиоксидантной защиты клеток не в состоянии контролировать уровень активных форм кислорода и активных форм азота, образующихся в ходе обычного окислительного метаболизма [1].

Молекула альбумина вносит значительный вклад в защиту организма от вредного действия свободных радикалов [2].

В структуре альбумина выделяются 3 гомологичных α -спиральных домена, которые имеют схожую структуру. Эти 3 домена состоят из 10 антипараллельных спиралей и разделены на 2 поддомена: поддомен А с 6 спиральями (h1–h6) и поддомен В с 4 спиральями (h7–h10). Кроме того, молекула альбумина состоит из 35 остатков цистеина, 34 из которых участвуют в образовании 17 дисульфидных связей, стабилизирующих структуру данной шаровидной молекулы белка. Единственный из 35 остатков Cys не участвует в формировании дисульфидных связей и остается свободным в положении 34 (Cys34). Этот свободный Cys34 наблюдается у всех исследованных млекопитающих и определяет гетерогенность изоформ альбумина [3].

В зависимости от статуса Cys-34 альбумин может находиться в свободной, неоокисленной форме – меркаптальбумин (на его долю приходится более 70 %), обратимо окисленной форме – немеркаптальбумин-1 и необратимо окисленной – немеркаптальбумин-2 (CYS – цистеин, HCY – гомоцистеин, SO_2H – сульфиновая кислота, SO_3H – сульфоновая кислота). Однако при развитии некоторых патологических процессов доля окисленных форм увеличивается [3].

Перехватчиком (ловушкой) радикалов в сывороточном альбумине служит, прежде всего, SH-группа Cys-34, благодаря которой белок составляет основную часть активных тиолов в плазме крови. Поскольку SH-группы служат защитой от свободнорадикального окисления, их концентрация в плазме крови заметно снижается при усилении окислительного стресса, в том числе при многих заболеваниях, а также при старении. Другой аминокислотой, чувствительной к действию свободных радикалов, является метионин. В состав сывороточного альбумина человека (далее – САЧ) входят 6 остатков метионина. Третьей мишенью для свободных радикалов в молекуле альбумина служат ароматические аминокислоты, которые в условиях окислительного стресса могут подвергаться окислительной модификации. В состав САЧ входят 18 остатков тирозина и 1 остаток триптофана. Результат окислительной модификации свободных тирозина и триптофана, а также альбумина – усиление защитных свойств белка, поскольку образуются продукты окисления, являющиеся антиоксидантами [4].

Таким образом, под действием свободных радикалов САЧ теряет свободную тиоловую группу цистеина, триптофанный и часть тирозиновых остатков. Чем выше уровень окислительного стресса в крови человека, тем сильнее степень потери тиолов и ароматических аминокислот [4].

Также следует отметить, что многие заболевания сопровождаются чрезмерным накоплением токсичных метаболитов. Образование комплексов между этими соединениями и белками плазмы является одним из универсальных механизмов, используемых организмом для реагирования на повышенные уровни метаболитов. Сывороточный альбумин обладает уникальной способностью образовывать такие комплексы [1].

Следовательно, целью работы было изучить возможность использования альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, в качестве универсального маркера ЭИ.

Объектом исследования был биологический материал (кровь) 121 человека из Гомельской области. Проанализированные группы были разделены на 2 блока. Первый блок включал следующие группы:

1 группа – 9 здоровых женщин с нормальным течением беременности;

2 группа – 11 беременных женщин с гестозом легкой степени тяжести (до 7 баллов включительно по шкале Савельевой);

3 группа – 18 беременных женщин с легкой степенью железодефицитной анемии (далее – ЖДА).

Второй блок включал следующие группы:

- 4 группа – 13 здоровых человек;
 5 группа – 20 пациентов с диагнозом «рак тела матки»;
 6 группа – 29 пациентов с диагнозом «рак шейки матки»;
 7 группа – 21 пациент с диагнозом «рак головы и шеи».

Во всех пробах с помощью набора реактивов «ЗОНД-Альбумин» (НИМВЦ «Зонд», Российская Федерация) по стандартной методике [5] на спектрофлуориметре CM 2203 Solar (Республика Беларусь) определялись:

- общая концентрация альбумина (далее – ОКА) – количество молекул альбумина, равно концентрации альбумина, определенной любым другим способом;
- эффективная концентрация альбумина (далее – ЭКА) – количество незанятых центров связывания альбумина;
- резерв связывания альбумина ($РСА = ЭКА / ОКА \times 100 \%$) – отражает степень структурной модификации белка;
- индекс токсичности ($ИТ = ОКА / ЭКА - 1$) – характеризует заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы «GraphPad Prism 6.0». Вначале проводилась проверка гипотезы о соответствии распределения количественных показателей закону нормального распределения с использованием W-теста Шапиро – Уилка. Результаты проверки показали, что для всех анализируемых данных характерно нормальное распределение, поэтому для определения взаимосвязи между альбуминовыми показателями использовался коэффициент корреляции r-Пирсона. Данные представлены в виде значений r и границ доверительного интервала (далее – ДИ) с доверительной вероятностью 0,95. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). С целью изучения прогностических возможностей альбуминовых показателей использовался ROC-анализ. Полученные данные представлены как площадь под ROC-кривой $\pm$ стандартная ошибка ($\Delta AUC \pm Std.Err.$) и в виде границ ДИ с доверительной вероятностью 0,95. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

САЧ содержит только один остаток триптофана Trp-214 (далее – W214), который расположен в непосредственной близости от гидрофобной части поддомена IIA. Окружающая область W214 включает в себя два высокоаффинных сайта связывания лекарственных средств (Sudlow I и II). Сайт I находится в поддомене IIA, а сайт II – в IIIA [3]. У здоровых лиц альбуминовые центры свободны от токсических лигандов, поэтому их ЭКА близка к ОКА. Следовательно, РСА близок к 100 %, а ИТ – нулю. При различных заболеваниях ЭКА становится ниже ОКА из-за заполнения альбуминовых центров токсинами, и величина ИТ возрастает [5].

Результаты ранее проведенного исследования показали, что значения общей концентрации альбумина находятся в пределах нормальных значений для всех проанализированных групп. Что касается значений альбуминовых показателей (ЭКА, РСА и ИТ), характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, то здесь наблюдались статистически значимые отличия у беременных с наличием патологии (гестоз, ЖДА) при сравнении с группой беременных женщин с нормальным течением беременности и статистически значимые отличия у всех групп онкопациентов при сравнении с группой здоровых людей.

При изучении корреляционной связи между значениями ОКА и одним из альбуминовых показателей (ЭКА, РСА и ИТ) только в некоторых группах (беременные с нормальным течением беременности, здоровые лица, пациенты с диагнозом «рак шейки матки» и пациенты с диагнозом «рак головы и шеи») наблюдалась статистически значимая корреляционная связь (таблица 1).

Таблица 1 – Значения коэффициента корреляции r-Пирсона при определении взаимосвязи между альбуминовыми показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, и общей концентрацией альбумина

Проанализированные группы	Значения r при сравнении следующих показателей (95% ДИ), значение p		
	ОКА/ЭКА	ОКА/РСА	ОКА/ИТ
1 блок			
Здоровые беременные	0,9118*	–0,3264	0,2988
	(0,6278/0,9816)	(–0,8141/0,4314)	(–0,4559/0,8036)
	0,0006	0,3914	0,4347
Беременные с гестозом	0,5387	–0,4796	0,4731
	(–0,0906/0,8605)	(–0,8383/0,1691)	(–0,1771/0,8358)
	0,0873	0,1355	0,1416

Проанализированные группы	Значения γ при сравнении следующих показателей (95% ДИ), значение p		
	ОКА/ЭКА	ОКА/РСА	ОКА/ИТ
Беременные с ЖДА	0,3730 (–0,1138/0,7154) 0,1274	–0,3461 (–0,6999/0,1442) 0,1595	0,3459 (–0,1444/0,6998) 0,1597
2 блок			
Здоровые	0,8680* (0,6076/0,9599) 0,0001	–0,4505 (–0,8024/0,1339) 0,1224	0,4377 (–0,1495/0,7966) 0,1347
Пациенты с раком тела матки	0,3800 (–0,0752/0,7042) 0,0984	–0,2961 (–0,6531/0,1686) 0,2050	0,3302 (–0,1317/0,6743) 0,1551
Пациенты с раком шейки матки	0,5865* (0,2802/0,7844) 0,0008	–0,1197 (–0,4658/0,2582) 0,5363	0,1574 (–0,2220/0,4954) 0,4148
Пациенты с раком головы и шеи	0,7540* (0,4778/0,8946) < 0,0001	0,0076 (–0,4256/0,4380) 0,9739	0,0040 (–0,4285/0,4350) 0,9862
Примечание – Статистическая значимость показателей указана при сравнении значений ЭКА (РСА, ИТ) со значениями ОКА в проанализированных группах: * – $p < 0,05$.			

С целью изучения прогностических возможностей альбуминовых показателей использовался ROC-анализ, а полученные результаты представлены в таблице 2.

Визуальное сравнение ROC-кривых не всегда позволяет выявить наиболее эффективную модель. Своеобразным методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми (Δ AUC, Area Under Curve). Теоретически она изменяется от 0 до 1,0, но поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0,5 до 1,0: 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество модели; 0,6–0,7 – среднее качество модели; 0,7–0,8 – хорошее качество модели; 0,8–0,9 – очень хорошее качество модели; 0,9–1,0 – отличное качество модели. Эта оценка может быть получена непосредственно вычислением площади под многогранником, ограниченным справа и снизу осями координат и слева сверху – экспериментально полученными точками.

Таблица 2 – Значения Δ AUC (ROC-анализ) при изучении прогностических возможностей альбуминовых показателей

Проанализированные группы	Δ AUC $\pm$ Std.Err. (95% ДИ), значение p			
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ, отн. ед.
1 блок				
Здоровые беременные и беременные с гестозом	0,6768 $\pm$ 0,1240 (0,4337/0,9199) 0,1837	0,7879 $\pm$ 0,1063* (0,5795/0,9963) 0,0304	0,6566 $\pm$ 0,1264 (0,4087/0,9044) 0,2390	0,6616 $\pm$ 0,1250 (0,4166/0,9066) 0,2242
Здоровые беременные и беременные с ЖДА	0,9198 $\pm$ 0,0605* (0,8011/1,038) 0,0004	0,9938 $\pm$ 0,1009* (0,9740/1,014) < 0,0001	0,9198 $\pm$ 0,0526* (0,8166/1,023) 0,0004	0,9198 $\pm$ 0,0523* (0,8170/1,022) 0,0004
2 блок				
Здоровые и пациенты с раком тела матки	0,7346 $\pm$ 0,0965* (0,5454/0,9239) 0,0246	0,9885 $\pm$ 0,0138* (0,9612/1,016) < 0,0001	1,000* (1,000/1,000) < 0,0001	1,000* (1,000/1,000) < 0,0001
Здоровые и пациенты с раком шейки матки	0,5836 $\pm$ 0,0882 (0,4106/0,7565) 0,3915	0,9390 $\pm$ 0,0340* (0,8722/1,006) < 0,0001	0,9841 $\pm$ 0,0145* (0,9555/1,013) < 0,0001	0,9841 $\pm$ 0,0145* (0,9555/1,013) < 0,0001
Здоровые и пациенты с раком головы и шеи	0,6081 $\pm$ 0,0964 (0,4189/0,7972) 0,2959	0,9780 $\pm$ 0,0193* (0,9401/1,016) < 0,0001	1,000* (1,000/1,000) < 0,0001	1,000* (1,000/1,000) < 0,0001
Примечание – Статистическая значимость показателей указана при сравнении пациентов с наличием патологии с группой здоровых беременных в 1 блоке и при сравнении с группой здоровых во 2 блоке: * – $p < 0,05$.				

Исходя из полученных данных, альбуминовый показатель – эффективная концентрация альбумина – имеет статистически значимое хорошее и отличное прогностическое значение в оценке структурно-функциональных изменений альбумина при различной патологии.

Следует отметить, что при определении эффективной концентрации альбумина использовался зонд К-35, который взаимодействует со всеми основными сайтами связывания в молекуле данного белка [5]. Следовательно, целесообразно предположить, что показатель «эффективная концентрация альбумина» может быть универсальным маркером ЭИ.

Литература

1. Uzbekov, M. G. Pathogenetic Mechanisms of Mental Disorders: Endogenous Intoxication / M. G. Uzbekov // Biochemistry (Mosc). – 2023. – Vol. 88, iss 4. – P. 491–501.
2. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях / Ю. А. Грызунов [и др.] // Анестезия и реаниматология. – 2004. – № 6. – С. 68–74.
3. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени / А. А. Туркина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 7–16.
4. Созарукова, М. М. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии / М. М. Созарукова, Е. В. Проскурнина, Ю. А. Владимиров // Вестник РГМУ. – 2016. – № 1. – С. 61–67.
5. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине : сб. ст. / Ин-т физ.-хим. медицины ; под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. – М. : Ириус, 1994. – 226 с. – (Серия «Флуоресцентные методы исследования и клинической диагностики»).

Поступила 18.09.2024