

УДК 615.9:615.099

Г.В.Гнилокурено<sup>2</sup>, Б.С.Шейман<sup>1</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ АВТОІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА НАРКОМАНІЮ

<sup>1</sup>Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України,<sup>2</sup> ПП «Ладистен», м. Київ

**Резюме.** У роботі представлено результати токсикометричних досліджень ендотоксикозу у хворих на наркоманію: потенціали ушкоджуючої активності ендотоксинів, розміри часток та молекул, їх розподіл та накопичення в кров'яному руслі, міцність зв'язку з токсиннесучими фракціями. Визначено автоімунні реакції в цих осіб; встановлено кореляційну залежність між рівнями автоімунної активності та параметрами токсичності цільної плазми крові та її компонентів.

**Ключові слова:** автоімунні реакції, токсикометричні параметри ендотоксемії, автоімунна і цитолітична активність.

**Вступ.** Відомо, що більше ніж 95 % захворювань супроводжується токсикозом – каскадним процесом, схильним до генералізації та прогресування. Порушення рівноваги між процесами синтезу ендотоксинів та їх елімінацією з організму зумовлює виникнення токсикозу. З джерел літератури відомо про негативний вплив ендотоксикозу на перебіг різних захворювань [1]. При цьому, доведено, що порушення в системі імунітету, які супроводжуються виникненням автоімунних реакцій (АР), призводять до ускладнення перебігу та хронізації захворювання, інвалідізації пацієнта.

До цього часу залишається нез'ясованим питання щодо взаємозв'язків між ендотоксинами крові та автоімунними реакціями. Проте ця інформація є вкрай важливою для розробки підходів до імуномодулювальної та детоксикаційної терапії.

**Мета дослідження.** Визначити прояви ендотоксикозу та автоімунних реакцій, їх взаємозв'язок у хворих на наркоманію для розробки підходів до імуномодулювальної та детоксикаційної терапії.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 15 пацієнтів, у яких порушення загального стану зумовлено довготривалим вживанням наркотичних препаратів.

Для дослідження параметрів ендотоксикозу використовували метод комплексної токсикометрії з визначенням характеристик токсемії і токсичних протеомів (розміри молекул та часток ендотоксинів, потенціали ушкоджуючої активності, місця, де переважно вони накопичуються) [2]. Комплексний підхід у вивченні токсикозу стосується визначення найбільш важливих ланок токсемії та її характеристик: потенціали ушкоджуючої активності ендотоксинів, які накопичуються в кров'яному руслі (токсичність), розподілення ендотоксинів на токсиннесучих фракціях плазми крові (альбумінах, глобулінах, клітинних мембранах та у вільній циркуляції), розміри їх часток та молекул (<10 нм, 10-200 нм та >200 нм), участь ендотоксинів у формуванні автоімунних реакцій.

Виділення токсиннесучих фракцій із плазми проводили шляхом висолювання амонію сульфатом 50 % та 100 % концентрації за загальноживаною методикою. Виділення фракції, яка містить ендотоксини з частками розмірами 10-200 та

менше 10 нм, проводили шляхом фільтрації через напівпроникливі мембрани з діаметром пор 200 та 10 нм. Дослідження міцності зв'язку ендотоксинів з альбуміновою, глобуліновою та цитомембранною фракцією проводили шляхом 30 % дилуції фізрозчином з наступною фільтрацією через мембранні фільтри з відповідним діаметром пор.

Для визначення АР визначали лімфоцити, які утворюють розетки з аутологічними еритроцитами після їх інкубування з плазмою, фракціями плазми, які містять ендотоксини з частками (молекулами) різних розмірів. Для дослідження ушкоджуючої активності ендотоксинів на біологічні мішені використовували метод цитолітичної активності лейкоцитів. Отримані результати оцінювали після інкубування автолейкоцитів хворого з плазмою, фракціями плазми, та ендотоксинами з різними розмірами часток (молекул). За результатами досліджень робили висновок про цитолітичну активність (токсичність) ендотоксинів та їх участь у формуванні автоімунних реакцій. Нормальний рівень лабораторної маніфестації токсемії відповідав цитолітичній активності менше 20 %; легкий ступінь – 20-30 %; середній – 30-40 %; тяжкий – більше 40 % [2]. Дослідження параметрів АР та ендотоксемії проводили у всіх осіб при надходженні до стаціонару (до початку лікування).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Дані, розподіл яких наближався до нормального, представлені як середнє та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ); інші дані – як  $M$  та 95 % інтервал (95 % ДІ). Кореляційний аналіз проводили з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона, з визначенням його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати досліджень показників автоімунної активності та токсичності плазми крові, ендотоксинів на альбумінових, глобулінових носіях та вільноциркулюючих ендотоксинів представлені на рис. 1.

Отримані результати свідчать, що у всіх осіб при надходженні до стаціонару спостерігалось значне підвищення показника автоімунної та цитолітичної активності цільної плазми, рівень яких у всіх випадках відповідав тяжкому ступеню (>40 %).

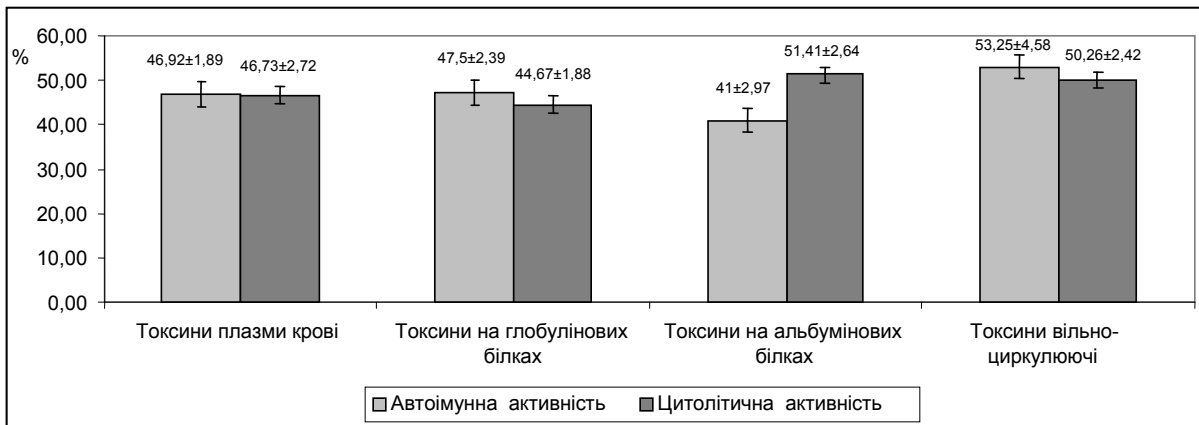


Рис. 1. Автоімунна активність та токсичність (цитолітична активність) плазми та токсиннесучих фракцій крові у хворих на наркоманію

Таблиця

**Рівні автоімунної та цитолітичної активності ендотоксинів, які переважно накопичувалися у фракціях плазми крові у хворих на наркоманію (%)**

Розміри молекул ендотоксинів (нм)	Токсиннесучі фракції плазми крові	Автоімунна активність ендотоксинів	Цитолітична активність ендотоксинів
10-200	Альбумін-асоційовані ендотоксини	38,92±2,2	39,59±2,61
<10		31,83±3	39,34±3,07
>200		27,33±6,88	37,12±7,82
10-200	Глобулін-асоційовані ендотоксини	34,92±3,43	34,98±1,68
<10		38,5±3,64	30,19±2,38
>200		42,75±4,34	44,67±1,88
10-200	Вільноциркулюючі токсини	53,25±4,58	50,26±2,42
<10		38±3,94	31,58±2,49
>200		60,42±4,62	0,43±0,02

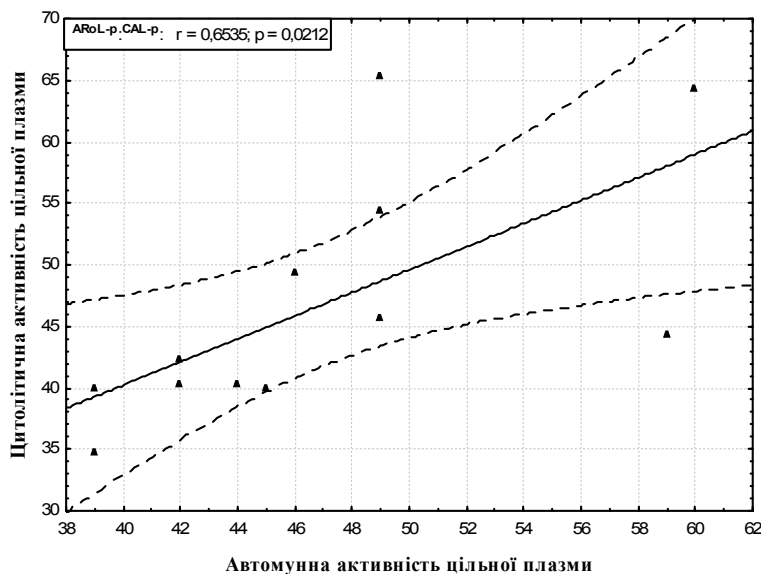


Рис. 2. Кореляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнем автоімунної та цитолітичної активності цільної плазми

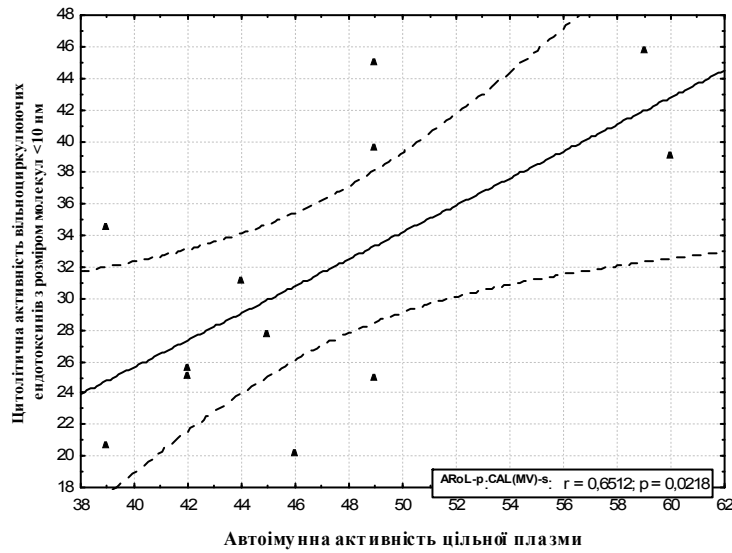


Рис. 3. Кореляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнем автоімунної активності плазми та цитолітичної активності вільноциркулюючих ендотоксинів із розміром молекул  $< 10$  нм

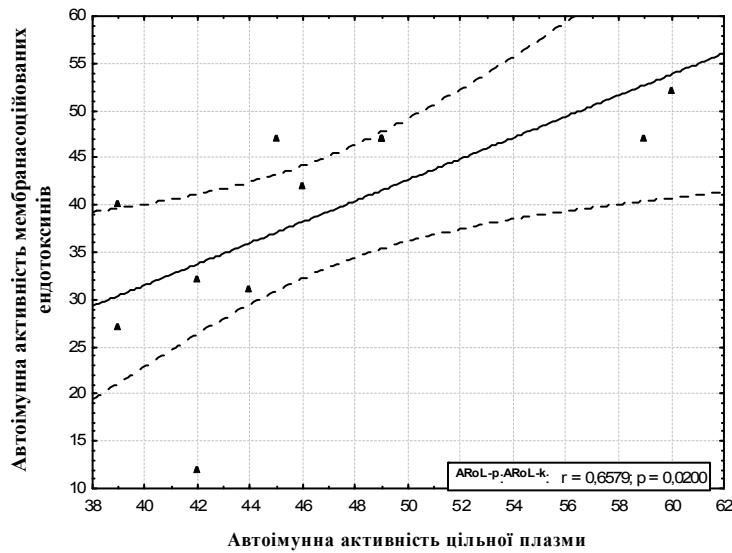


Рис. 4. Кореляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнем автоімунної активності плазми та цитолітичної активності мембранасоційованих ендотоксинів

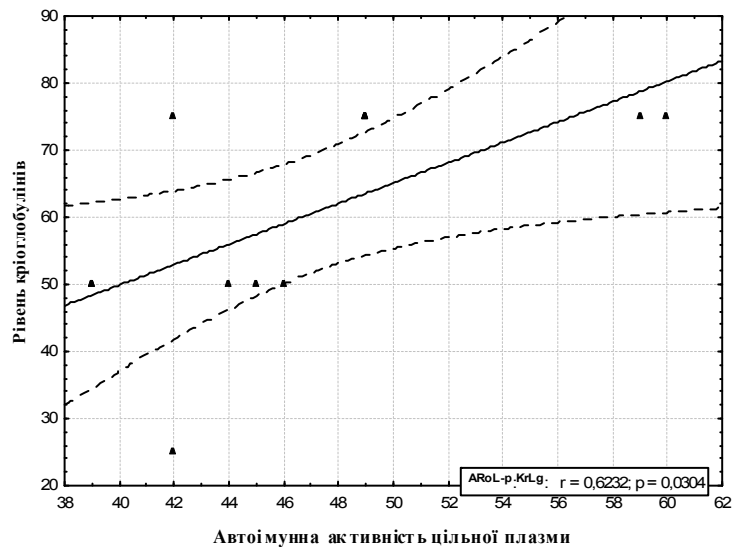


Рис. 5. Кореляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнем автоімунної активності плазми та цитолітичної активності кріоглобулінових ендотоксинів (кріоглобулінів)

При дослідженні показників автоімунної активності токсиннесучих фракцій плазми крові встановлено, що найвищі рівні спостерігали в глобуліновій ( $47,5 \pm 2,39$  %) та вільноциркулюючій ( $53,25 \pm 4,58$  %) фракціях. При цьому найбільший потенціал цитолітичної активності встановлено на альбуміновій фракції плазми крові ( $51,41 \pm 2,64$  %).

Результати дослідження автоімунної та цитолітичної активності ендотоксинів, які переважно накопичувалися у фракціях плазми крові, представлено в таблиці.

Встановлено, що автоімунна активність фракцій крові у хворих на наркоманію переважно зумовлена накопиченням ендотоксинів, що мають різні токсикометричні характеристики. Так, автоімунна активність вільноциркулюючої фракції плазми крові зумовлена накопиченням ендотоксинів з розмірами часток 10-200 нм та  $>200$  нм ( $53,25 \pm 4,58$  % та  $60,42 \pm 4,62$  % відповідно); глобулінової фракції –  $>200$  нм та  $<10$  нм ( $42,75 \pm 4,34$  % та  $38,5 \pm 3,64$  %) та альбумінової – з розмірами часток 10-200 нм ( $38,92 \pm 2,2$  %).

При цьому цитолітична активність вільноциркулюючої плазми крові зумовлена накопиченням ендотоксинів з розмірами часток 10-200 нм ( $50,26 \pm 2,42$  %); глобулінової – більше 200 нм ( $44,67 \pm 1,88$  %) та альбумінової фракції – 10-200 нм та  $<10$  нм ( $39,59 \pm 2,61$  % і  $39,34 \pm 3,07$  % відповідно).

Для визначення зв'язку між параметрами автоімунної активності і токсичності плазми та її компонентів ми провели кореляційний аналіз (рис. 2-5).

Як свідчать отримані результати, між рівнем автоімунної та цитолітичної активності цільної плазми ( $r=0,65$ ), цитолітичної активності вільноциркулюючих ендотоксинів з розміром молекул  $<10$

нм та мембранасоційованих ендотоксинів ( $r=0,65$ ), рівнем кріоглобулінів ( $r=0,62$ ) спостерігається достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).

### Висновки

1. Отримані попередні результати токсикометричного дослідження крові хворих на наркоманію свідчать, що у всіх пацієнтів спостерігаються високі рівні цитолітичної (токсичності) та автоімунної активності цільної плазми та її компонентів.

2. Визначено, що альбумінасоційовані ендотоксини мають провідну роль у реалізації ендотоксемії.

3. Встановлено наявність достовірного кореляційного зв'язку між параметрами цитолітичної та автоімунної активності цільної плазми та її компонентів (глобулінова, альбумінова та вільноциркулююча токсиннесучі фракції крові), що дозволяє вказати на безсумнівну роль ендотоксинів у виникненні автоімунних реакцій у хворих на наркоманію.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення ролі розміру часточок та їх природи у виникненні автоімунних процесів у хворих на наркоманію.

### Література

1. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / М.А.Андрейчин, М.Д.Бех, В.В.Дем'яненко // Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ, 1998. – С. 1-31.
2. Шейман Б.С. Дифференциально-диагностические признаки определения схемы детоксикационной терапии у больных с различной патологией / Б.С.Шейман, О.И.Осадчая, К.Г.Козинец // Лаб. диагност. – 1999. – № 4. – С. 11-13.

## ИЗУЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРКОМАНИЕЙ

*А.В.Гнилокурченко, Б.С.Шейман*

**Резюме.** В работе представлены результаты токсикометрических исследований эндотоксикоза у больных наркотической зависимостью: потенциалы повреждающей активности эндотоксинов, размеры частиц и распределения и накопления в кровяном русле, прочность связи с эндотоксиннесущими фракциями. Определены аутоиммунные реакции у больных; проведена корреляционная зависимость между уровнями аутоиммунной активности и параметрами токсичности цельной плазмы и ее компонентов.

**Ключевые слова:** аутоиммунные реакции, токсикометрические параметры эндотоксемии, аутоиммунная и цитолитическая активность.

## A STUDY OF AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH DRUG ADDICTION

*G.V.Hnyloskurenko, B.S.Sheiman*

**Abstract.** The article presents the results of toxicometric studies of endotoxemia in patients afflicted with drug addiction: the potentials of the damaging activity of endotoxins, the sizes of particles and their distribution and accumulation in the bloodstream, the strength of the connection with the toxin bearing fractions. The authors have specified the autoimmune reactions in patients and determined a correlation dependence between the levels of the autoimmune activity and the parameters of whole blood plasma toxicity and its components.

**Key words:** toxicometric parameters of endotoxemia, autoimmune reactions autoimmune and cytolytic activity.

L.I.Medved' Institute of Ecohygiene and Toxicology of Ukraine's MHP (Kyiv)  
"Ladisten" private enterprise (Kyiv)

Рецензент – проф. Л.І.Власик

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 37-40

Надійшла до редакції 24.12.2009 року