



ПРОТЕОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗА НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ КРИТИЧЕСКИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА (НА ПРИМЕРЕ БЕНЗ(А)ПИРЕНА)

Е.В. ПЕСКОВА, М.С. СТЕПАНКОВ

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Монастырская, д. 82 г. Пермь, 614045, Россия

Аннотация. Введение. Протеомное профилирование плазмы крови дает возможность прогнозирования развития негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека на самых ранних этапах их формирования. В сочетании с токсикологическими исследованиями данный метод позволяет изменения белков плазмы крови, выявленные в эксперименте на биологической модели, экстраполировать на человека. Определение экспрессии, функциональных характеристик и тканевой принадлежности измененных белков и пептидов обеспечивает уточнение клеточно-молекулярных механизмов нарушений гомеостаза организма человека, связанных с воздействием химических факторов среды обитания. **Цель исследования** – выявление и оценка изменений протеомного профиля плазмы крови на биологической модели при экспериментальной экспозиции бенз(а)пиреном для прогнозирования негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека. **Материалы и методы исследования.** При моделировании ингаляционной экспозиции бенз(а)пиреном, соответствующей реальным условиям, в эксперименте на крысах исследовано содержание данного вещества в крови и проведен сравнительный анализ протеомного профиля плазмы крови опытной и контрольной групп. **Результаты и их обсуждение.** Результаты, полученные в эксперименте и обработанные методами статистического и биоинформационного анализа, экстраполированы на человека. Установлено, что концентрация бенз(а)пирена в крови животных опытной группы составила $0,00001 \pm 0,000$ мг/дм³, в то время как у крыс контрольной группы содержание данного вещества не обнаружено. Установлено 10 белков (Фактор элонгации 1-γ; Тенуриин-2; Белок *SEC22b*, транспортирующий везикулы; фактор фон Виллебранда; Аполипопротеин А-I; Кератин, тип II цитоскелета 5; Транстеритин; Актин-связывающий *Rho*-активирующий белок; Тектин-2; Гомолог белка *SDA1*) экспрессия которых разнонаправленно изменяется при повышении содержания бенз(а)пирена в крови. Проведенный биоинформационный анализ позволил установить, что повышенное поступление бенз(а)пирена в организм в условиях ингаляционной экспозиции может обуславливать увеличение экспрессии белков тканей легких, тимуса, печени, сердца и эндотелия сосудов. Определены гены-ортологи человека, что позволило использовать выявленные белки в качестве маркеров прогнозирования негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека, в виде нарушения метаболизма липопротеидов и ожирения, развития гипертонии, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, атеросклероза, кардиомиопатии. **Заключение.** Полученные результаты расширяют теоретические представления о механизмах токсического действия бенз(а)пирена, обусловленных трансформацией протеомного профиля плазмы крови, для ранней диагностики негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека, определяют методы и способы их коррекции.

Ключевые слова: протеомный профиль, эксперимент на биологической модели, бенз(а)пирен, биоинформационный анализ, негативные эффекты.

PROTEOMIC PROFILING OF BLOOD PLASMA OF EXPERIMENTAL ANIMALS AS TOOL FOR PREDICTING NEGATIVE EFFECTS OF CRITICAL ORGANS AND SYSTEMS IN HUMANS (BENZ(A)PYRENE AS AN EXAMPLE)

E.V. PESKOVA, M.S. STEPANKOV

Federal Budgetary Scientific Institution "Federal Scientific Center of Medical and Preventive Technologies of Controlling Population Health Risks" of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 82 Monastyrskaya str., Perm, 614045, Russia

Abstract. Introduction. Proteomic profiling of blood plasma makes it possible to predict the development of negative effects from critical human organs and systems at the earliest stages of their formation. Combined with toxicological studies, this method allows us to extrapolate the changes of blood plasma proteins revealed in the experiment on a biological model to humans. Determination of expression, functional characteris-

tics and tissue affiliation of altered proteins and peptides provides clarification of cellular and molecular mechanisms of human body homeostasis disorders associated with the impact of chemical environmental factors. **Purpose** of the study was to identify and evaluate changes in the proteomic profile of blood plasma on a biological model during experimental exposure to benz(a)pyrene to predict negative effects on critical organs and systems of the human body. **Materials and**. At modeling of inhalation exposure to benz(a)pyrene corresponding to real conditions, the content of this substance in blood was investigated in a rat experiment and a comparative analysis of the blood plasma proteomic profile of blood plasma in the experimental and the control groups was carried out. **Results and their discussion**. The results obtained in the course of the experiment and processed using statistical and bioinformational analysis methods were extrapolated to humans. It was found that the benz(a)pyrene concentration in the blood of animals of the experimental group was 0.00001 ± 0.000 mg/dm³, while in rats of the control group the content of this substance was not detected. Ten proteins (1- γ elongation factor; Teneurin-2; SEC22b vesicle transporting protein; von Willebrand factor; Apolipoprotein A-I; Keratin, type II of cytoskeleton 5; Transteritin; Actin-binding Rho-activating protein; Tektin-2; Homologue of SDA1 protein) were found, whose expression changes differently at increase of benz(a)pyrene content in blood. Due to the conducted bioinformational analysis, it was established that increased benz(a)pyrene intake into the organism under conditions of inhalation exposure can increase the expression of proteins in lung, thymus, liver, heart and vascular endothelium tissues. Human orthologous genes were determined, which allowed to use the identified proteins as negative effects prediction markers from the side of a person's critical organs and systems, in the form of lipoprotein metabolism disorder and obesity, development of hypertension, atrial fibrillation, heart failure, atherosclerosis and cardiomyopathy. **Conclusion**. The obtained results expand theoretical ideas about mechanisms of benz(a)pyrene toxic effect caused by transformation of blood plasma proteomic profile, for early diagnostics of negative effects on the part of critical organs and human systems, as well as determine methods and ways of their correction.

Key words: proteomic profile, experiment on biological model, benz(a)pyrene, bioinformational analysis, negative effects.

Введение. Относительно новой областью изучения ответа организма человека на негативное воздействие химических факторов среды обитания являются исследования, проведенные с помощью методов молекулярной биологии, в том числе протеомного профилирования. Данный метод позволяет идентифицировать белки и гены, кодирующие их экспрессию, изменяющиеся при воздействии химических факторов среды обитания. Это расширяет теоретические представления о механизмах и способах воздействия химических веществ на гомеостаз организма. Благодаря этому появилась возможность построения прогностических моделей для оценки рисков здоровью и их реализации, обусловленных воздействием химических факторов среды обитания [12].

Белковые профили одних и тех же тканей у различных видов живых организмов более сходны, чем белки органов одного вида. В связи с этим проведение токсикологических экспериментов для изучения воздействия химических веществ на протеомный профиль модельных организмов становится актуальным направлением исследований [9]. Использование мелких грызунов (крыс) в качестве модельных объектов в эксперименте является обоснованным решением так, как их геном на более чем 90% имеет сходства с геномом человека [14]. Понимание того, как у сходных по видообразованию организмов сопоставимо изменяется экспрессия белков, имеет существенное значение для прогнозирования негативных эффектов со стороны критических органов и систем с целью профилактики и устранения последствий на ранних этапах их формирования. Исследование протеомного профиля животных в эксперименте по изучению воздействия химических веществ позволяет выявленные изменения геномных продуктов, в том числе белков, экстраполировать на человека [11].

В перечень особо опасных для здоровья человека химических веществ входит бенз(а)пирен. Данное соединение относится к высокомолекулярным *полициклическим ароматическим углеводородам* (ПАУ) и является одним из наиболее обсуждаемых и изученных представителей этого класса, в частности, из-за его выраженных цитотоксических, мутагенных и канцерогенных свойств [15]. Токсическое действие бенз(а)пирена хорошо изучено при высоких уровнях экспозиции, при исследовании его канцерогенного эффекта. Основные известные механизмы действия бенз(а)пирена включают: образование стабильных и депурирующих аддуктов ДНК; повторяющийся окислительно-восстановительный цикл, генерирующий *активные формы кислорода* (АФК); активацию арильного углеводородного рецептора; иммуносупрессию и различные эпигенетические изменения [5, 6]. В результате воздействия данного представителя ПАУ повышается риск развития рака различной локализации (легких, кожи, мочевого пузыря, молочной железы, почек, системы кроветворения, головного мозга и толстой кишки) [7].

Исследования воздействия бенз(а)пирена в низких концентрациях с развитием неканцерогенных эффектов изучено недостаточно и является необходимым для представления клеточно-молекулярных механизмов его общетоксического действия на различные органы и системы [15]. Однако изучение воздействия одного вещества в реальных условиях достаточно затруднительно так, как на организм челове-

ка влияет совокупность химических факторов. Экспериментальные исследования на биологических моделях дают более точную оценку изменения гомеостаза организма на клеточно-молекулярном уровне, связанных с ингаляционным воздействием химических веществ

Цель исследования – выявление и оценка изменений протеомного профиля плазмы крови на биологической модели при экспериментальной экспозиции бенз(а)пиреном для прогнозирования негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека.

Материалы и методы исследования. В качестве биологической модели в исследовании использовали самцов и самок белых крыс линии *Wistar* в количестве 12 особей (2 группы по 6 особей в каждой). В опытную группу включены животные, ингаляционно экспонированные бенз(а)пиреном в дозе $0,00001 \text{ мг}/(\text{кг} \times \text{день})$ в течение 180 дней. Моделирование поступления вещества в организм животных осуществляли в ингаляционной системе с интегрированным программным обеспечением с использованием камеры для всего тела (*TSE Systems GmbH*). Концентрация бенз(а)пирена в камере эквивалентна реальной хронической аэрогенной экспозиции для годового периода осреднения, установленной для населения, проживающего в зоне размещения объектов металлургического производства ($\text{ПДК}_{\text{ср}}=0,000002 \text{ мг}/\text{м}^3$). В контрольную группу вошли крысы, не подверженные воздействию изучаемого химического вещества и содержащиеся в аналогичных условиях. Экспериментальные исследования осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (*ETS № 123*) и этического комитета ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол заседания № 2 от 11.02.2021).

Полученные образцы крови крыс обеих групп исследовали на содержание бенз(а)пирена с использованием жидкостного хроматографа с флуориметрическим детектором (*Agilent Technologies*) в соответствии с МУК 4.1.3040-12 [1].

Пептидные образцы (плазма крови) крыс опытной и контрольной групп исследовали с помощью системы *PROTEAN I12 IEF System (BioRad)* и камеры *Protean II xi 2D cell (BioRad)*. Визуализация полученных электрофореграмм проводилась с использованием щелочного метода окраски серебром. С помощью системы для документирования гелей *GeLDoc XR (BioRad)* проведен анализ полученных изображений с определением интенсивности белковых пятен. Программный комплекс *PDQuest (BioRad)* использовали для сравнительного анализа полученных белковых профилей пептидных образцов исследуемых групп. Для дальнейшего анализа выделяли и вырезали значимые белковые пятна, имеющие достоверные различия между группами животных. Далее проводили их масс-спектрометрический анализ для определения аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков на хроматографе *UltiMate 3000* и тандемном масс-спектрометре *ABSciex 4000 QTRAP* с источником ионизации *Nanospray 3*. Полученные последовательности обрабатывали с помощью программы *ProteinPilot (AB SCIEX)*, с выборкой по таксону *Rattus norvegicus (Rat)*. Поиск белков по набору масс пептидов проводили в программе *Mascot (MatrixScience)*.

С помощью пакета программ *Statistica 10* проводилась статистическая обработка полученных данных. Сравнительную оценку результатов у животных опытной группы, выполняли относительно аналогичных показателей контрольной группы и представлены в виде *среднего значения (M)* и *ошибки среднего (SD)*. *Критерий Манна-Уитни (U, $p \leq 0,05$)* применялся для выявления статистической значимости различий переменных между группами. С помощью построения математических моделей линейной регрессии проводили оценку причинно-следственных связей между изменением интенсивности белковых пятен и концентрацией бенз(а)пирена в крови. Достоверность и адекватность полученных моделей оценивали на основе дисперсионного анализа с использованием *критерия Фишера (F)*, *коэффициента детерминации (R^2)* и *достоверности* причинно-следственной связи ($p \leq 0,05$).

Основную информации о полученных белках и их функциональных характеристиках экстрагировали из баз данных *UniProt* и *The Gene Ontology*. Информацию о генах, кодирующих выявленные белки, и их ортологах получали с помощью ресурса *Rat Genome Database*. Данные об экспрессии белков в тканях и органах извлекали с помощью биоинформационной платформы *Tissue expression database*. Описание отношений в системе «фактор экспозиции (маркер экспозиции) – белок – ген, кодирующий его экспрессию – заболевание» проводили с использованием информационных ресурсов *Comparative Toxicogenomics* и *DisGeNET*.

Результаты и их обсуждение. По результатам химико-аналитических исследований установлено, что средняя концентрация бенз(а)пирена в крови крыс опытной группы составила $0,00001 \pm 0,000 \text{ мг}/\text{дм}^3$, в то время как у крыс контрольной группы содержание данного вещества не обнаружено.

На основании денситометрического измерения и сравнительного анализа протеомных карт плазмы крови животных установлено, что интенсивность 10 белковых пятен достоверно различалась между опытной и контрольной группами. Для каждого измененного белкового пятна доказаны достоверные причинно-следственные связи увеличения их интенсивности с повышением концентрации бенз(а)пирена в крови ($0,45 \leq R^2 \leq 0,62$; $365,5 \leq b_0 \leq 2324,6$; $-119360493,8 \leq b_1 \leq 7627777,8$; $p=0,007-0,035$).

Белки плазмы крови и гены, кодирующие их экспрессию, виды прогнозируемых заболеваний

Средние значения интенсивности белковых пятен у животных int., M±SD		Белок (ген крысы)	Индекс UniProt	Участие в ключевых биологических процессах	Экспрессия в тканях	Ген человека (ортолог)**	Виды прогнозируемых заболеваний
Опытная группа	Контрольная группа						
1824±541 p*=0.007	114±24	Фактор элонгации 1-γ (<i>Eef1g</i>)	<i>Q68FR6</i>	Биосинтез белков	Селезенка Тимус Легкие	<i>EEFIG</i>	_***
2628±762 p=0.006	123±34	Тенеурин-2 (<i>Tenm2</i>)	<i>Q9RIK2</i>	Клеточная адгезия; Транскрипция	Мозг Печень Тимус	<i>TENM2</i>	–
2743±138 p=0.0001	94±23	Белок <i>SEC22b</i> , транспортирующий везикулы (<i>Sec22b</i>)	<i>Q4KM74</i>	Транспорт между эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи; Транспорт белков	Печень Тонкая кишка Сердце	<i>SEC22B</i>	–
3389±59 p=0.0001	2054±118	фактор фон Виллебранда (<i>Vwf</i>)	<i>Q62935</i>	Коагуляция крови; Адгезия клеток; Гемостаз	Легкие Сердце Тимус	<i>VWF</i>	Гипертония; Мерцательная аритмия; Сердечная недостаточность
3215±39 p=0.0001	1436±184	Аполипопротеин А-I (<i>Apoa1</i>)	<i>P04639</i>	Метаболизм холестерина, липидов, стероидов и стеролов; Транспорт липидов	Печень Тонкая кишка Сердце	<i>APOA1</i>	Атеросклероз; Гипертония; Нарушения метаболизма липопротеидов; Ожирение
2961±70 p=0.0001	68±17	Кератин, тип II цитоскелета 5 (<i>Krt5</i>)	<i>Q6P6Q2</i>	Организация филаментов; Кератинизация	Эпидермис Тимус Легкие	<i>KRT5</i>	–
66±18 p=0.0001	2741±84	Тектин-2 (<i>Tekt2</i>)	<i>Q6AYM2</i>	Сборка и движение ресничек; Сборка динеина	Легкие Мозг Селезенка	<i>TEKT2</i>	–
28±7 p=0.0001	1911±105	Гомолог белка <i>SDA1</i> (<i>Sdad1</i>)	<i>Q5XIQ5</i>	Транспорт белков; Биогенез рибосом	Селезенка Тимус Легкие	<i>SDAD1</i>	–
2341±84 p=0.0001	1785±239	Транстери-тин (<i>Trt</i>)	<i>P02767</i>	Транспорт молекул	Печень Мозг Щитовидная железа	<i>TTR</i>	Кардиомиопатии
1188±234 p=0.0001	2087±48	Актин-связывающий <i>Rho</i> -активирующий белок (<i>Abra</i>)	<i>Q8K4K7</i>	Транспорт белков; Транскрипция; Транслокация	Мышцы Сердце Легкие	<i>ABRA</i>	Дилатационная кардиомиопатия

Примечание: *p – достоверность различий между опытной и контрольной группами ($p \leq 0,05$) ** – ген является маркером прогнозируемого заболевания или играет роль в его этиологии; *** – нет данных.

Далее проведенная масс-спектрометрическая идентификация белковых пятен показала, что их аминокислотные последовательности сопоставимы с 10 белками библиотечного масс-спектра программы «Mascot» (Фактор элонгации 1-γ; Тенеурин-2; Белок *SEC22b*, транспортирующий везикулы; фактор фон

Виллебранда; Аполипопротеин А-I; Кератин, тип II цитоскелета 5; Транстеритин; Актин-связывающий *Rho*-активирующий белок; Тектин-2; Гомолог белка *SDA1*). В таблице представлены средние значения интенсивности белковых пятен; обнаруженные в них белки и кодирующие их гены; участие в ключевых биологических процессах; экспрессия в тканях; гены-ортологи человека и виды прогнозируемых заболеваний.

Согласно биоинформационному ресурсу «*Gene Ontology*» и классификационной системы «*Panther*» выявленные белки соответствуют 6 классам биологических процессов в организме. В категорию «клеточные процессы» вошли 4 белка, остальные отвечают за «процессы развития», «локализацию в клетке и внеклеточном пространстве», «метаболические и многоклеточные процессы организма», «биологическое регулирование».

С помощью ресурса «*Tissue expression database*» определены ткани, в которых экспрессируются выявленные белки. Изменение экспрессии данных белков позволило предположить, что увеличение концентрации бенз(а)пирена в крови может обуславливать изменение гомеостаза биохимических процессов, прежде всего, в тканях легких. Это согласуется с информацией, что бенз(а)пирен признан одним из наиболее распространенных загрязнителей окружающей среды, вызывающих злокачественные новообразования в легких. Высказано предположение, что в этиопатогенезе данной локализации важную роль играет метаболическая активация бенз(а)пирена через цитохром *P450* с образованием его ключевого метаболита *бензо(а)пирен-7,8-диол-9,10-эпоксид (BPDE)*, который может ковалентно связываться с ДНК и вызывать геномные изменения [8].

Другим органом, в котором прослеживаются изменения экспрессии белков при воздействии бенз(а)пирена, является тимус. Бенз(а)пирен, как и большинство ПАУ, обладает иммунодепрессивным действием. Считается, что большинство эффектов действия на иммунные клетки опосредованы активацией рецептора ариловых углеводов, играющего роль как в адаптивном, так и во врожденном иммунитете [4].

Важным органом-мишенью для токсического действия бенз(а)пирена является печень, что связано с высоким содержанием фермента цитохром *P450* в гепатоцитах. В результате попадания бенз(а)пирена в ткани печени, он метаболизируется до *BPDE*, который затем ковалентно связывается с ДНК с образованием аддуктов, вызывая генотоксическое повреждение. Между тем, внутрипеченочный бенз(а)пирен также индуцирует выработку АФК, которые вызывают реакцию окислительного стресса, модификацию фосфорилирования и другие патофизиологические процессы, приводящие к активации апоптоза, аутофагии, аномального метаболизма жиров в печени и гепатоканцерогенеза [10].

Среди общетоксических эффектов бенз(а)пирена можно выделить нарушения липидного обмена через активацию арилового углеводородного рецептора. Развитие дислипидемии при воздействии данного вещества происходит за счет ингибирования окисления митохондриальных жирных кислот. Увеличение концентрации бенз(а)пирена в крови способствует повышению уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, снижению уровня ЛПВП, что, в свою очередь, вызывает дисбаланс липидов. Также выявлено, что бенз(а)пирен способен нарушать метаболизм глюкозы и снижать чувствительность рецепторов к инсулину [13]. В рамках проведенного протеомного исследования плазмы крови подтверждено предположение, что бенз(а)пирен способен влиять на липидный обмен. Выявлен белок Аполипопротеин А-I, который является маркером нарушения метаболизма липопротеидов и развития ожирения. В настоящее время установлено, что бенз(а)пирен как независимый фактор способен влиять на сердечно-сосудистую систему и тесно связан с увеличением риска таких заболеваний, как атеросклероз, гипертония, демонстрирует множество других видов сосудистой токсичности. Показано, что воздействие бенз(а)пирена в эксперименте на эмбрионы рыбок *Danio rerio* приводит к морфологическим дефектам развития сердца (уменьшению длины и ширины желудочков, увеличению толщины стенки желудочков и диаметра просвета сосудов) и изменению циркадного характера артериального давления со снижением его нормального режима падения во время сна [3].

Детально изучена роль бенз(а)пирена в этиопатогенезе атеросклероза. Ключевым этапом его развития является дисфункция эндотелия сосудов, за которой следует гибель клеток и местная воспалительная реакция. Из-за прямого контакта с кровью эндотелий кровеносных сосудов неизбежно подвергается воздействию бенз(а)пирена, что приводит к возникновению окислительного стресса, что является одним из наиболее мощных индукторов воспаления при атерогенезе [3]. Обнаруженные в данном исследовании белки (фактор фон Виллебранда, Аполипопротеин А-I, Транстеритин, Актин-связывающий *Rho*-активирующий белок) и их гены-ортологи у человека позволяют предположить, что длительная аэрогенная экспозиция бенз(а)пиреном может приводить к развитию кардиомиопатии, гипертонии, аритмии и атеросклероза у человека.

По данным «Руководства по оценке риска здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» [2] бенз(а)пирен при длительном ингаляционном воздействии способен вызывать, в первую очередь, рак, повреждать иммунную систему и влиять на процессы развития в организме. Изменения экспрессии белков, обнаруженные в представленном исследовании, позво-

лило расширить перечень критических органов и систем (с включением легких, тимуса, печени, сердца и эндотелия сосудов), в которых изменяется протекание метаболических процессов при экспозиции бенз(а)пиреном.

Заключение. Результаты исследования показали, что хроническое ингаляционное поступление бенз(а)пирена в дозе $0,00001 \text{ мг}/(\text{кг} \times \text{день})$ обуславливает увеличение содержания данного вещества в крови животных опытной группы, при отсутствии данного вещества в крови животных контрольной группы. Выявлена трансформация протеомного профиля плазмы крови, проявляющаяся в виде изменения интенсивности белковых пятен, доказанно связанная с ингаляционной экспозицией бенз(а)пиреном. Масс-спектрометрическая идентификация белковых пятен с измененной экспрессией показала, что повышается экспрессия белков Фактор элонгации 1-γ, Тенеурин-2, Белок *SEC22b*, транспортирующий везикулы, фактор фон Виллебранда, Аполипопротеин А-I, Кератин, тип II цитоскелета 5, Транстеритин, Актин-связывающий *Rho*-активирующий белок, а белков Тектин-2 и Гомолог белка *SDA1* снижается при увеличении концентрации бенз(а)пирена в крови. Биоинформационный анализ показал, что увеличение концентрации исследуемого вещества в крови может обуславливать изменение экспрессии белков тканей легких, тимуса, печени, сердца и эндотелия сосудов. У человека установлены ортологи генов, кодирующих экспрессию белков, выявленных в эксперименте. Предполагаемые виды негативных эффектов, биохимические механизмы развития которых связаны с изменением экспрессии данных белков, включают нарушение метаболизма липопротеидов и ожирения, развитие гипертонии, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, атеросклероза, кардиомиопатии. Экстраполяция данных, полученных в эксперименте, на человека расширяет теоретические представления о механизмах токсического действия бенз(а)пирена на клеточно-молекулярном уровне. Практическая значимость полученных результатов обеспечивает раннюю диагностику негативных эффектов, обусловленных трансформацией протеомного профиля плазмы крови при ингаляционной экспозиции бенз(а)пиреном, определяет методы и способы их коррекции.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов
Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. МУК 4.1.3040-12 Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Методические указания. Введен 07.09.2012. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013.
2. Р 2.1.10.3968-23 Руководство по оценке риска здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 221 с.
3. Benzo(a)pyrene and cardiovascular diseases: An overview of pre-clinical studies focused on the underlying molecular mechanism / Fu C. [et al]. // Front Nutr. 2022. Vol. 9. P. 978475. DOI: 10.3389/fnut.2022.978475
4. Benzo(a)pyrene attenuates the pattern-recognition-receptor induced proinflammatory phenotype of murine macrophages by inducing IL-10 expression in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner / Fueldner C. [et al]. // Toxicology. 2018. Vol. 409. P. 80-90. DOI:10.1016/j.tox.2018.07.011
5. Benzo(a)pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling / Kohno R. [et al]. // Front Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1154857. DOI:10.3389/fimmu.2023.1154857.
6. Bukowska B., Mokra K., Michałowicz J. Benzo[a]pyrene-Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity. Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, № 11. P. 6348. DOI:10.3390/ijms23116348
7. Bukowska B., Sicińska P. Influence of Benzo(a)pyrene on Different Epigenetic Processes. Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, № 24. P. 13453. DOI:10.3390/ijms222413453.
8. Epigenome-wide DNA methylation signature of benzo[a]pyrene exposure and their mediation roles in benzo[a]pyrene-associated lung cancer development // Meng H. [et al]. // J Hazard Mater. 2021. Vol. 416. P. 125839. DOI:10.1016/j.jhazmat.2021.125839.
9. Fang G, Bhardwaj N, Robilotto R, Gerstein MB. Getting started in gene orthology and functional analysis. PLoS Comput Biol. 2010. Vol. 6, № 3. P.e1000703. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000703.
10. Involvement and targeted intervention of benzo(a)pyrene-regulated apoptosis related proteome modification and multi-drug resistance in hepatocellular carcinoma / Yang Y. [et al]. // Cell Death Dis. 2023. Vol. 14, № 4. P. 265. DOI:10.1038/s41419-023-05771-7.
11. Koonin E.V., Galperin M.Y. Sequence - Evolution - Function: Computational Approaches in Comparative Genomics. Boston: Kluwer Academic, 2003. 462 p.
12. Madeira C., Costa P.M. Proteomics in systems toxicology. Advances in protein chemistry and structural biology. 2021. Vol. 127, P. 55-91. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2021.03.001.

13. Molecular mechanism of benzo(a)pyrene regulating lipid metabolism via aryl hydrocarbon receptor / Lou W. [et al]. // *Lipids Health Dis.* 2022. Vol. 21, № 1. P. 13. DOI:10.1186/s12944-022-01627-9 /
14. Rat Genome Sequencing Project Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature.* 2004. Vol. 428. P. 493-521. DOI:10.1038/nature02426
15. Verma N., Pink M., Rettenmeier A.W., Schmitz-Spanke S. Review on proteomic analyses of benzo(a)pyrene toxicity // *Proteomics.* 2012. Vol. 12, № 11. P. 1731-1755. DOI:10.1002/pmic.201100466.

References

1. MUK 4.1.3040-12 Izmereniye massovoy kontsentratsii benz(a)pirena v krvi metodom vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii: Metodicheskiye ukazaniya. Vveden 07.09.2012 [MUK 4.1.3040-12 Measurement of mass concentration of benzo(a)pyrene in blood using high-performance liquid chromatography: Guidelines. Introduced 09/07/2012]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2013. Russian.
2. R 2.1.10.3968-23 Rukovodstvo po otsenke riska zdorov'yu naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh sredu obitaniya [R 2.1.10.1920-04 Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment.]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka, 2023. 221 p. Russian.
3. Fu C, et al. Benzo(a)pyrene and cardiovascular diseases: An overview of pre-clinical studies focused on the underlying molecular mechanism. *Front Nutr.* 2022;9:978475. DOI:10.3389/fnut.2022.978475
4. Fueldner C, et al. Benzo(a)pyrene attenuates the pattern-recognition-receptor induced proinflammatory phenotype of murine macrophages by inducing IL-10 expression in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Toxicology.* 2018;409:80-90. doi:10.1016/j.tox.2018.07.011
5. Kohno R, et al. Benzo[a]pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling. *Front Immunol.* 2023;14:1154857. DOI:10.3389/fimmu.2023.1154857.
6. Bukowska B, Mokra K, Michałowicz J. Benzo[a]pyrene-Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6348. DOI:10.3390/ijms23116348.
7. Bukowska B, Sicińska P. Influence of Benzo(a)pyrene on Different Epigenetic Processes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13453. DOI:10.3390/ijms222413453.
8. Meng H, et al. Epigenome-wide DNA methylation signature of benzo[a]pyrene exposure and their mediation roles in benzo[a]pyrene-associated lung cancer development. *J Hazard Mater.* 2021;416:125839. DOI:10.1016/j.jhazmat.2021.125839.
9. Fang G, Bhardwaj N, Robilotto R, Gerstein MB. Getting started in gene orthology and functional analysis. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(3):e1000703. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000703.
10. Yang Y, et al. Involvement and targeted intervention of benzo(a)pyrene-regulated apoptosis related proteome modification and multi-drug resistance in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2023;14(4):265. DOI:10.1038/s41419-023-05771-7.
11. Koonin EV, Galperin MY. Sequence - Evolution - Function: Computational Approaches in Comparative Genomics. Boston: Kluwer Academic; 2003. 462 p. PMID: 21089240.
12. Madeira C., Costa P.M. Proteomics in systems toxicology. *Advances in protein chemistry and structural biology.* 2021; 127: 55-91. doi: 10.1016/bs.apcsb.2021.03.001.
13. Lou W, et al. Molecular mechanism of benzo [a] pyrene regulating lipid metabolism via aryl hydrocarbon receptor // *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):13. DOI:10.1186/s12944-022-01627-9.
14. Rat Genome Sequencing Project Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature* 428, 493-521 (2004). DOI:10.1038/nature02426.
15. Verma N, Pink M, Rettenmeier AW, Schmitz-Spanke S. Review on proteomic analyses of benzo[a]pyrene toxicity. *Proteomics.* 2012;12(11):1731-1755. DOI:10.1002/pmic.201100466.

Библиографическая ссылка:

Пескова Е.В., Степанков М.С. Протеомное профилирование плазмы крови экспериментальных животных как инструмент прогноза негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека (на примере бенз(а)пирена) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/2-2.pdf> (дата обращения: 02.02.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-2-2. EDN TJLRRE*

Bibliographic reference:

Peskova EV, Stepankov MS. Proteomic profiling of plasma of experimental animals as tool for predicting negative effects of critical organs and systems in humans (benzo(a)pyrene as an example). *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2024 [cited 2024 Feb 02];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/2-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-2-2. EDN TJLRRE

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/e2024-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY