

УДК 616.24-002.5-085:577.117

В.І. Сливка

**ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Одним з універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран є пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), надмірній активації якого в нормі запобігають фактори системи антиоксидантного захисту. До мембранозв'язаних ферментів, що беруть участь в утворенні продуктів ПОЛ, належать ліпоокси- та циклооксигенази. Процеси ліпопероксидації змінюють структуру та фосфоліпідний склад мембран клітин, що негативно

вно впливає на клітинну імунну відповідь внаслідок ушкодження механізмів передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем.

Ключові слова: туберкульоз легень, протитуберкульозні препарати, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Регуляція ПОЛ здійснюється через систему антиоксидантного захисту - антикисневими, антирадикальними та антиперекисними механізмами. Порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та антиоксидантною системою призводить до лавиноподібної реакції переокиснення, яка закінчується загибеллю клітини [4, 7, 15].

Серед факторів антиоксидантного захисту найважливішими є антирадикальні ферменти. Супероксиддисмутаза (СОД) здійснює рекомбінацію супероксиданіон-радикалів з утворенням перекису водню та кисню. За її відсутності дисмутація супероксидних радикалів призводить до утворення перекису та найбільш агресивної форми кисневих радикалів – синглетного кисню [2, 4]. Регуляція активності СОД здійснюється редокс-системою клітини [3, 10], що запобігає лізису еритроцитів, забезпечує стабільність мембран та форми еритроцитів, а також регулює функціональну активність тромбоцитів при згортанні крові. Антиоксидантна функція СОД у біологічних середовищах особливо важлива при станах, пов'язаних з інтенсивною генерацією активних форм кисню [8, 16].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) – фермент, який інактивує перекис водню, гідроперекиси жирних кислот, перекиси білкового та нуклеїнового походження, кумен- і третбутилгідроперекиси та інші органічні перекиси. Біологічна роль глутатіонпероксидази полягає в захисті мембранних структур клітини від активних форм кисню та продуктів ліпопероксидації при патологічних процесах [2, 18].

У пацієнтів із захворюваннями легень виявлено зниження активності СОД, причому ступінь її пригнічення залежала від нозологічної форми. Встановлено, що зміни активності СОД при туберкульозі легень залежать від характеру процесу: при вогнищевому туберкульозі відмічається збільшення активності ферменту, а при інфільтративному – її зниження [5, 1].

У комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень в останні роки використовуються антиоксиданти, зокрема, натрію тіосульфат, α -токоферол [9, 17]. Застосування цих засобів з-

мовлено саме тим, що при туберкульозі встановлено підсилення ПОЛ у крові з порушенням систем антирадикального захисту. У хворих на інфільтративний туберкульоз легень інтенсифікація ліпопероксидації відбувається за різкого зниження активності СОД, що свідчить про декомпенсацію антирадикального захисту клітин. Застосування при туберкульозі сумісно з хіміопрепаратами α -токоферолу, вітаміну С або натрію нуклеїнату підвищує ефективність лікування, поліпшує суб'єктивні та об'єктивні показники зовнішнього дихання, помітно покращує ефективність лікування з нормалізацією порушеної рівноваги в системі ліпопероксидація - антиокиснювальна активність [6, 12].

Варто зазначити, що деякі протитуберкульозні препарати здатні провокувати ПОЛ. Встановлено, що профібротична дія ізоніазиду пов'язана з властивістю гідразину (продукту перетворення ізоніазиду в організмі) пригнічувати активність каталази [22].

Ізоніазид викликає додаткову активацію ліпопероксидації, що зумовлено трансформацію субстратної активності моноамінооксидази, яка при цьому набуває властивостей лізиноксидази – ферменту, що формує зрілий колаген – основу фіброзних змін. Крім того, ізоніазид пригнічує активність піридоксалькінази, внаслідок чого відбувається накопичення піридоксалу в організмі, який стимулює лізиноксидази. Оскільки в профібротичні дії ізоніазиду бере участь інтенсифікація ліпопероксидації, можна розраховувати, що застосування антиоксидантів буде послаблювати цей ефект [21].

Ена Я.М. [5] встановив, що у хворих на туберкульоз легень, які страждають хронічним алкоголізмом, спостерігаються більш виражені порушення рівноваги анти- і прооксидантних систем крові. Застосування в комплексному лікуванні антиоксидантів призводить до відновлення їх нормального співвідношення, але за умов проведення тривалої антиоксидантної терапії (не менше чотирьох місяців) [19].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень електроннографічно виявили структурні зміни МБТ, що виникли під впливом сироватки

крові хворих, які отримували тільки антиоксиданти (α -токоферол і натрію тіосульфат). Ушкоджувальний вплив антиоксидантів на МБТ підтверджує їх потенціюючий ефект щодо дії антибактеріальних препаратів. Автори [19] вказують, що застосування двох антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень дозволяє зменшити кількість антибактеріальних препаратів. При цьому досягається скорочення строків припинення бактеріовиділення і підвищення частоти загоєння порожнин розпаду (у поєднанні з традиційними методами терапії).

Доведено, що система антиоксиданти – ліпопероксидаза бере активну участь у патогенезі розвитку у хворих на туберкульоз легень побічних нейротоксичних реакцій на антибактеріальні препарати, що свідчить про доцільність застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні [6]. Найбільший ефект досягається при використанні двох антибактеріальних препаратів у комплексі з двома антиоксидантами [11, 20].

За даними Грищука Л.А. [6] при вогнищевому туберкульозі легень відбувається пригнічення окиснювального фосфорилювання та активізація утворення енергії анаеробним шляхом, але без активації ПОЛ. Водночас у хворих на інфільтративний і фібрознокавернозний туберкульоз легень глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму супроводжуються збільшенням інтенсивності ПОЛ за зниження антиоксидантного потенціалу крові. Під впливом хіміотерапії, у міру клінічного покращання стану хворих, виявляється тенденція до підвищення активності енергетичних ферментів та ПОЛ [24].

Растворов О.А. та ін. [11] у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігав значну активацію ПОЛ, що призводило до збільшення рівня дієвих кон'югатів за пригнічення ферментів антирадикального захисту. У процесі лікування інтенсивність ліпопероксидації дещо зменшувалася, але не нормалізувалася, що вказує на доцільність додаткового застосування антиоксидантних препаратів.

Зв'язок ПОЛ із механізмами ушкодження легеневої тканини при туберкульозі підтверджений експериментально: у плазмі крові щурів через три тижні після зараження тварин МБТ спостерігалася достовірне збільшення вмісту малонового альдегіду з максимальним його підвищенням на шостому тижні спостереження. Рівень атокоферолу був зменшений у всі строки дослідження, особливо в період максимальної інтенсивності патологічного процесу в легенях [13]. Встановлено, що в процесі розвитку специфічного запалення різко зростає загальна інтенсивність окиснювального метаболізму в альвеолярних макрофагах, у тому числі, кисневого вибуху, що реалізується при зустрічі з МБТ [14]. На етапі сформованої протитуберкульозної резистентності організму щурів, яка документована початком інволюції специфічних змін, стабільність системи ліпопе-

роксидація-антирадикальний захист при високому рівні окиснювального метаболізму у фагоцитах забезпечувалася збільшенням активності супероксиддисмутази за нормальних або знижених значень активності каталази [25].

Узагальнюючи дані літератури зазначимо, що одним із важливих ранніх зсувів, які супроводжують розвиток патогенетичних змін при туберкульозі легень, є гіпоксія тканин. Причини, що призводять до розвитку кисневої недостатності та енергетичного дисбалансу при туберкульозі, полягають у безпосередньому ураженні легеневої тканини патологічним процесом. Вивчення динаміки кислотно-лужного стану крові у вперше виявлених хворих показало, що ступінь прояву ацидотичних зсувів пропорційна туберкульозній інтоксикації. Про це свідчать і результати експериментальних досліджень, які вказують на порушення дихальної функції мітохондрій легень та печінки, а також постійне зменшення спряженості окиснення та фосфорилювання у заражених тварин. Причиною порушення мітохондріальної функції може бути і посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, яке ініціюється як розвинутою гіпоксією, так і туберкульозною інтоксикацією. Однією з важливих причин зниження доставки кисню та наростання гіпоксії є ушкодження мікроциркуляторного русла в зоні запалення та розвиток фіброзу. Порушення мікроциркуляції підтримується змінами в системі згортання крові, які найбільш виражені у фазі інфільтрації [23].

Література

1. Бескова А.И. Поражение бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / А.И. Бескова, К.А. Байарстанова, А.А. Семенов // Пробл. туберкулеза. – 2010. – № 8. – С. 70.
2. Бутов Д.О. Зміни деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д.О. Бутов // Експерим. і клініч. мед. – 2009. – № 4. – С. 53-56.
3. Бялик І.Б. Полихимиотерапия больных деструктивным туберкулезом / И.Б. Бялик // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 1. – С. 42-46.
4. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? / В.Л.Воейков // Клини.геронтол. – 2003. – № 3. – С. 27-40.
5. Внутрисосудистое свертывание крови при заболеваниях органов дыхания / Я.М. Ена, Л.Ю. Шелест, В.Д. Шкапо [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2010. – № 3. – С. 138-141.
6. Грищук Л.А. Динаміка перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів при гострому ураженні легень / Л.А. Грищук, М.І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 16-19.
7. Жадан В.М. Оцінка деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії / В.М. Жадан // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 34-36.
8. Зенков Н.К. Фенольные биоантиоксиданты / Н.К. Зенков, Н.В. Кандалинцева, В.З. Ланкин. – Новосибирск. – 2003. – 328 с.
9. Иммунологический статус больных туберкулезом пожилого и старческого возраста и его изменения в

- процессе комплексного лечения с использованием Т-активина / Д.А. Адамбеков, В.И. Литвинов, К.Б. Мамбетов [и др.] // Пробл. туберкулеза. – № 5. – 2008. – С. 46-48.
10. Механизмы развития антипротеолитической недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваний легких / Г.О. Каминская, Г.Ю. Блонская, Н.Л. Пуряева [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2011. – № 6. – С. 55-58.
 11. Особливості перекисного окиснення білків у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, у порівнянні з хворими на туберкульоз і ВІЛ/СНІД / О.А. Растворов, А.В. Абрамов, І.Ф. Беленічев [та ін.] // Запоріж. мед. ж. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 34-37.
 12. Отчич О.О. Оцінка окремих показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові при застосуванні хіміоозонотерапії деструктивних форм туберкульозу легень / О.О. Отчич, К.Д. Мажак, Д.І. Санагурський // Біологічні студії. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 45-54.
 13. Показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні антигомотоксичних препаратів / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, В.М. Фролов [та ін.] // Укр. морфол. альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 3-8.
 14. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю / І.С. Лемко, М.Л. Габор, Д.В. Решетар [та ін.] // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – № 3. – С. 20-22.
 15. Свободно-радикальное окисление в генезе болезней органов дыхания / Ю.И. Тольденберг, А.Н. Кокосов, В.П. Тищенко [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 50-53.
 16. Сиренко И.А. Состояние перекисного окисления липидов у детей и подростков с активным туберкулезом органов дыхания / И.А. Сиренко, С.А. Шматько // Укр. пульмон. ж. – 2004. – № 1. – С. 40-42.
 17. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5-10.
 18. Фархутдинов У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук / У.Р. Фархутдинов. – СПб., 2003. – 44 с.
 19. Худзик Л.Е. Применение препаратов ингибиторов протеолитических ферментов при бронхолегочных заболеваниях / Л.Е. Худзик, Т.И. Морозова // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 1. – С. 68-71.
 20. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111-115.
 21. Analysis of the local kinetics and localization of IL-1 alpha/tumor-necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, K. Arriga [et al.] // Immunology. – 2006. – Vol. 90, № 4. – P. 607-617.
 22. Chemotheraple evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction / I. Shlchi, A. Sato, K. Chlda [et al.] // Kek-kaku. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 19-27.
 23. Involvement of Tachykinin NK1 Receptor in the Development of Allergen-induced Airway Hyperreactivity and Airway Inflammation in Conscious, Unrestrained Guinea Pigs / M. Schuling, A.B. Zuidhof, J. Zaagsma [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 159. – P. 423-430.
 24. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors / S. Nakanishi // Annu. Rev. Neuro-sci. – 2011. – Vol. 14. – P. 123-136.
 25. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluid of subjects with and without allergic asthma / K. Neiber, C.R. Baumgarten, R. Rathsack [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 90. – P. 646-654.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В.И. Сливка

Резюме. Одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ), чрезмерная активация которых в норме предотвращает факторы системы антиоксидантной защиты.

К мембраносвязующим ферментам, участвующим в образовании продуктов ПОЛ, относятся липооксигеназы и циклооксигеназы. Процессы липопероксидации изменяют структуру и фосфолипидный состав мембран клеток, что отрицательно влияет на клеточный иммунный ответ вследствие повреждения механизмов передачи информации от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

V.I. Sliyva

Abstract. One of the universal mechanisms of a damage to the cell membranes is a lipid peroxidation (LPO), whose excessive activation normally prevents the factors of the antioxidant defense system.

Cyclooxygenase and peroxide lipids are the membrane-bounding enzymes, taking part in LPO products formation. The processes of lipid peroxidation change the structure and phospholipid composition of cell membranes, which affects negatively the cellular immune response due to the damage to information transfer mechanisms, carrying information from extracellular regulators to intracellular effector systems.

Key words: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.І. Швець

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 188-190

Надійшла до редакції 18.09.2013 року