



В.І. Сливка

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Ліпопероксидація у хворих на туберкульоз легень

Одним з універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран є пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), надмірній активізації якого в нормі запобігають фактори системи антиоксидантного захисту. До мембранозв'язувальних ферментів, що беруть участь в утворенні продуктів ПОЛ, належать ліпоокси- та циклооксигенази. Процеси ліпопероксидації змінюють структуру та фосфоліпідний склад мембран клітин, що негативно впливає на клітинну імунну відповідь унаслідок ушкодження механізмів передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем.

Ключові слова

Туберкульоз легень, протитуберкульозні препарати, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Регулювання пероксидного окиснення ліпідів (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 [6, 9, 17].

Серед факторів антиоксидантного захисту найважливішими є антирадикальні ферменти. Супероксиддисмутаза (СОД) здійснює рекомбінацію супероксиданіон-радикалів з утворенням пероксиду водню та кисню. Без неї дисмутація супероксидних радикалів призводить до утворення перекису та найбільш агресивної форми кисневих радикалів — синглетного кисню [4, 6]. Активність СОД регулюється редокс-системою клітини [5, 11], що запобігає лізису еритроцитів, забезпечує стабільність мембран та форми еритроцитів, а також регулює функціональну активність тромбоцитів під час зсідання крові. Антиоксидантна функція СОД у біологічних середовищах особливо важлива у разі станів, пов'язаних з інтенсивною генерацією активних форм кисню [10, 15].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) — фермент, який інактивує пероксид 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 в разі патологічних процесів [4, 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: у разі вогнищового туберкульозу збільшена активність ферменту, а за інфільтративного — знижена [3, 8].

У комплексі лікування хворих на туберкульоз легень в останні роки використовують антиоксиданти, зокрема натрію тіосульфат, α -токоферол [1, 16]. Це зумовлено 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 туберку-

льозі разом із хіміопрепаратами α -токоферолу, вітаміну С або натрію нуклеїнату підвищує ефективність лікування, поліпшує суб'єктивні та об'єктивні показники зовнішнього дихання, помітно поліпшує ефективність лікування з нормалізацією рівноваги в системі ліпопероксидація – антиокиснювальна активність [7, 13].

Варто зазначити, що деякі протитуберкульозні препарати можуть провокувати ПОЛ. Встановлено, що профібротична дія ізоніазиду пов'язана з властивістю гідразину (продукту перетворення ізоніазиду в організмі) пригнічувати активність каталази [25].

Ізоніазид зумовлює додаткову активізацію ліпопероксидації, що пояснюється трансформацією субстратної активності моноамінооксидази, яка при цьому набуває властивостей лізиноксидази – ферменту, що формує зрілий колаген, який є основою фіброзних змін. Крім того, ізоніазид пригнічує активність піридоксалькінази, внаслідок чого відбувається нагромадження піридоксалу в організмі, який стимулює лізиноксидази. Оскільки в профібротичній дії ізоніазиду бере участь інтенсифікація ліпопероксидації, можна розраховувати, що застосування антиоксидантів послаблюватиме цей ефект [21].

Встановлено [8], що у хворих на туберкульоз легень та хронічний алкоголізм спостерігаються більш виразні порушення рівноваги анти- і прооксидантних систем крові. Застосування в комплексному лікуванні антиоксидантів сприяє нормалізації цього співвідношення, але за умови тривалої антиоксидантної терапії (не менше 4 міс) [19].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень, які отримували тільки антиоксиданти (α -токоферол і натрію тіосульфат), електронографічно виявили структурні зміни мікобактерій туберкульозу (МБТ), що виникли під впливом сироватки крові. Ушкоджувальний вплив антиоксидантів на МБТ підтверджує їхній потенціуючий ефект щодо дії антибактеріальних препаратів. Автори останньої роботи вказують, що застосування двох антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень дає змогу зменшити кількість антибактеріальних препаратів. При цьому скорочуються строки припинення бактеріовиділення і підвищується частота загоєння порожнини розпаду (у поєднанні з традиційними методами терапії).

Доведено, що система антиоксиданти – ліпопероксидази 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

[7]. Найбільшого ефекту досягають у разі використання двох антибактеріальних препаратів у комплексі з двома антиоксидантами [14, 20].

При вогнищевому туберкульозі легень пригнічується окиснювальне фосфорилування та активізується утворення енергії анаеробним шляхом, але без активізації ПОЛ [7]. 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, в міру клінічного поліпшення стану хворих, простежується тенденція до підвищення активності енергетичних ферментів та ПОЛ [22].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігалася значна активізація ПОЛ, що призводило до збільшення рівня дієнових кон'югатів за пригнічення ферментів антирадикального захисту [14]. 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 3 тиж після зараження тварин МБТ спостерігалася вірогідне збільшення вмісту маломолекулярного альдегіду з максимальним його підвищенням на 6-му тижні спостереження. Рівень α -токоферолу був зменшеним у всі строки дослідження, особливо в період максимальної інтенсивності патологічного процесу в легенях [2]. Встановлено, що в процесі розвитку специфічного запалення різко зростає загальна інтенсивність окиснювального метаболізму в альвеолярних макрофагах, зокрема кисневого вибуху, що реалізується за зустрічі з МБТ [12]. На етапі сформованої протитуберкульозної резистентності організму щурів, яка документована початком інволюції специфічних змін, стабільність системи ліпопероксидація – антирадикальний захист за високого рівня окиснювального метаболізму у фагоцитах забезпечувалася збільшенням активності супероксиддисмутази у разі нормальної або зниженої активності каталази [23].

Отже, одним із важливих ранніх зсувів, які супроводжують розвиток патогенетичних змін при туберкульозі легень, є гіпоксія тканин. Причини, що призводять до кисневої недостатності та енергетичного дисбалансу при туберкульозі, полягають у безпосередньому ураженні легеневої тканини патологічним процесом. Вивчення динаміки кислотно-основного стану крові у

вперше виявлених хворих свідчить, що ступінь вияву ацидотичних зсувів пропорційний 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 фосфорилування 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 з розвитком фіброзу. Порушення мікроциркуляції підтримується змінами в системі зсідання крові, які найбільш виразні у фазу інфільтрації [24].

Список літератури

1. Адамбеков Д.А., Литвинов В.И., Мамбетов К.Б. и др. Иммунологический статус больных туберкулезом пожилого и старческого возраста и его изменения в процессе комплексного лечения с использованием Т-активина // Пробл. туб.— № 5.— 2008.— С. 46—48.
2. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., Фролов В.М., Гришко Л.Ю. Показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні антигомотоксичних препаратів // Укр. морфол. альманах.— 2010.— Т. 8, № 4.— С. 3—8.
3. Бескова А.И., Байарстанова К.А., Семенов А.А. Поражение бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туб.— 2010.— № 8.— С. 70.
4. Бутов Д.О. Зміни деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії // Експер. і клін. мед.— 2009.— № 4.— С. 53—56.
5. Бялик И.Б. Полихимиотерапия больных деструктивным туберкулезом // Укр. пульмонолог. журн.— 2011.— № 1.— С. 42—46.
6. Войсков В.Л. Активные формы кислорода— патогены или целители? // Клин. геронтол.— 2003.— № 3.— С. 27—40.
7. Гришук Л.А., Марущак М.І. Динаміка перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів при гострому ураженні легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2.— С. 16—19.
8. Ена Я.М., Шелест Л.Ю., Шкашко В.Д. и др. Внутрисосудистое свертывание крови при заболеваниях органов дыхания // Патол. физиол. и эксперим. тер.— 2010.— № 3.— С. 138—141.
9. Жадан В.М. Оцінка деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2.— С. 34—36.
10. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. Фенольные биоантиоксиданты.— Новосибирск, 2003.— 328 с.
11. Каминская Г.О., Блонская Г.Ю., Пуряева Н.Л., Ловачева О.В. Механизмы развития антипротеолитической недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких // Пробл. туб.— 2011.— № 6.— С. 55—58.
12. Лемко І.С., Габор М.Л., Решетар Д.В. та ін. Процеси перекисного окиснення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю // Укр. пульмонолог. журн.— 2006.— № 3.— С. 20—22.
13. Отчич О.О., Мажак К.Д., Санагурський Д.І. Оцінка окремих показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові при застосуванні хіміоозонотерапії деструктивних форм туберкульозу легень // Біол. студії.— 2010.— Т. 4, № 3.— С. 45—54.
14. Растворов О.А., Абрамов А.В., Беленічев І.Ф. та ін. Особливості перекисного окиснення білків у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, у порівнянні з хворими на туберкульоз і ВІЛ/СНІД // Запоріж. мед. журн.— 2011.— Т. 13, № 3.— С. 34—37.
15. Сиренко И.А., Шматько С. А. Состояние перекисного окисления липидов у детей и подростков с активным туберкулезом органов дыхания // Укр. пульмон. журн.— 2004.— № 1.— С. 40—42.
16. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология.— 2012.— № 1.— С. 5—10.
17. Тольденберг Ю.И., Кокосов А.Н., Тищенко В.П. и др. Свободно-радикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 2011.— № 1.— С. 50—53.
18. Фархутдинов У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. ...-ра мед. наук.— СПб, 2003.— 44 с.
19. Худзик Л.Е., Морозова Т.И. Применение препаратов ингибиторов протеолитических ферментов при бронхолегочных заболеваниях // Пробл. туб.— 2008.— № 1.— С. 68—71.
20. Чучалин А.Г. Система оксиданты—антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология.— 2004.— № 2.— С. 111—115.
21. Hernandez-Pando R., Orozco H., Arriga K. et al. 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 // Immunology.— 2006.— Vol. 90, N 4.— P. 607—617.
22. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors // Annu. Rev. Neuro-sci.— 2011.— Vol. 14.— P. 123—136.
23. Neiber K., Baumgarten C.R., Rathsack R. et al. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluid of subjects with and without allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 2012.— Vol. 90.— P. 646—654.
24. Schuling M., Zuidhof A.B., Zaagsma J., Meurs H. Involvement of Tachykinin NK1 Receptor in the Development of Allergen-induced Airway Hyperreactivity and Airway Inflammation in Conscious, Unrestrained Guinea Pigs // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 2009.— Vol. 159.— P. 423—430.
25. Shlchi I., Sato A., Chlida K. et al. Chemotheraple evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction // Kek-kaku.— 2011.— Vol. 66, N 4.— P. 19—27.

В.И. Сливка

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Липопероксидация у больных туберкулезом легких

Одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ), чрезмерную активацию которого в норме предотвращают факторы системы антиоксидантной защиты. К мембраносвязывающим ферментам, участвующим в образовании продуктов ПОЛ, относятся липоокси- 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.

V.I. Slivka

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Lipid peroxidation in patients with tuberculosis

One of the universal mechanisms of damage to cell membranes is lipid peroxidation, excessive activation which normally prevent by the factors of antioxidant protection. For membrane enzymes involved in lipid peroxidation products formed include lipooksy and cyclooxygenase. The process of changing the structure of lipid peroxidation and phospholipid composition of cell membranes, which at negatively affects the cellular immune response due to damage mechanisms of transmission of extracellular regulators to intracellular effector systems.

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

Контактна інформація:

Сливка Віктор Іванович, к. мед. н., доц. кафедри фізіотрії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 21 серпня 2015 р.