

*В.І.Сливка, М.М.Кузьмін, Ю.В.Сливка*

## **ЗМІНИ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

Кафедра шкірно-венеричних хвороб та туберкульозу (зав. - доц. О.І. Денисенко)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Досліджені зміни пероксидного окиснення ліпідів і стан системи антиоксидантного захисту у хворих на інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень за різних типів дихальної недостатності. Встановлено, що максимальна продукція кисневих радикалів та інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів за значного пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту спостерігається при змішаному типі дихальної недостатності.

**Ключові слова.** Ліпопероксидація, туберкульоз, дихальна недостатність.

**Вступ.** В останні роки в лікуванні хворих на туберкульоз легень широко використовують антиоксиданти (АО), їх застосування зумовлене тим, що при туберкульозі встановлено посилення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в крові з порушенням систем антирадикального захисту. У хворих на туберкульоз легень має місце інтенсифікація ліпопероксидації (за даними визначення малонового альдегіду (МА)) за різкого зниження активності супероксиддисмутази (СОД), що свідчить про декомпенсацію антирадикального захисту клітин [9]. При лікуванні туберкульозу антимікобактеріальними препаратами (АМБП) застосування АО підвищує ефективність хіміотерапії з нормалізацією порушеної рівноваги в системі ПОЛ – антиокислювальна активність з одночасним поліпшенням показників зовнішнього дихання [12].

Залишається нез'ясованою залежність інтенсивності ПОЛ від типу дихальної недостатності (ДН), що стримує розробку диференційних підходів до включення АО у комплексне лікування туберкульозу.

**Мета роботи.** Встановити залежність змін ліпопероксидації і стану системи антиоксидантного захисту від типу ДН у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень.

**Матеріал і методи.** Обстежено 55 вперше діагностованих хворих на інфільтративний (ІТ) та дисемінований (ДТ) туберкульоз легень у фазі розпаду. Серед обстежених було 40 чоловіків і 15 жінок віком від 20 до 70 років. Деструктивний процес був поширеним у 52,0% випадків, обмеженим – 29,0%. Бактеріовиділення виявлено у 88% хворих, у тому числі масивне – у 36,2%. Стійкість до 1-3 АМБП виявилася у 14,2% (S,H або R). Супутні захворювання й ускладнення туберкульозу спостерігались у 29% хворих.

Таблиця 1

Розподіл хворих за типами дихальної недостатності

Клінічні форми	Всього	Тип ДН			
		Обструктивний	Рестриктивний	Змішаний	Нормальна спірограма
Інфільтративний	38	7	18	13	0
Дисемінований	17	3	11	3	0
Всього	55	10	29	16	0

При інфільтративному та дисемінованому туберкульозі переважав рестриктивний тип ДН (53,3%) і відповідно у 24,0% випадків обструктивний і у 22,7% – змішаний. Інтенсивність генерації активних форм кисню визначали на хемілюменометрі "ПХЛ-1" у режимі накопичення [3]. Рівень дієвних кон'югатів (ДК) визначали за методом В.Б.Гаврилова, М.І.Мишкорудної [4], МА – за методом І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі [10]. Активність СОД досліджували за методом С.Чеварі та співавторів [13], каталази (КТ) – спектрофотометрично за методикою М.А.Королюк та співавторів [6], глутатіонпероксидази – за методикою І.Ф.Мешішєна [7]. Дослідження функції зовнішнього дихання проводили на автоматизованому діагностичному комплексі "Кардіо+" (Україна). Статистична обробка отриманих даних проведена на PC Celeron 1.7 з визначенням критерію Стьюдента (t) за допомогою програм MS Excel 97 та Statistica 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані, що наведені у табл. 2, свідчать про активацію процесів генерації кисневих радикалів і ліпопероксидації у хворих на інфільтративний туберкульоз легень із рестриктивним типом ДН: інтенсивність люмінол-залежної хемілюмінесценції зростала відносно контролю в 3,1 раза, що супроводжувалося значним підвищенням плазмового рівня ДК. Однак вміст у плазмі крові МА, навпаки, знижувався і складав величини в 3,4 раза менші за дані осіб контрольної групи. Зауважимо, що при цьому активності СОД, КТ і глутатіонпероксидази знижувалися відповідно на 20,0, 31,2 та 51,2%, що свідчить про ішемічний (гіпоксичний генез) утворення активних форм кисню. За обструктивного типу ДН інтенсивність хемілюмінесценції та плазмовий рівень ДК також суттєво зростали за зниження кількості в плазмі крові МА, але активність ферментів протирадикального захисту при цьому вірогідно від контрольних показників не відрізнялася, що вказує на менший ступінь кисневої недостатності. У хворих на інфільтративний туберкульоз легень зі змішаним типом ДН інтенсивність утворення реактивних форм кисню набувала максимальних величин, проте вміст у крові ДК був меншим за дані хворих двох попередніх груп. Водночас значно зростав плазмовий рівень МА, який перевищував контрольні показники в 3,5 раза. Активність СОД становила мінімальні величини і була меншою за контроль на 36,6%, активність КТ також була найменшою і становила лише 55,7% від контрольного рівня. Активність глутатіонпероксидази була меншою за контроль на 34,7%, але перевищувала дані хворих з рестриктивним типом ДН на 33,7%.

Дисемінований туберкульоз легень в осіб з рестриктивним типом ДН характеризувався (табл. 3) майже чотириразовим підвищенням інтенсивності люмінол-залежної хемілюмінесценції крові, що супроводжувалося збільшенням плазмового вмісту ДК і МА в 5,4 та 3,8 раза відповідно. Активація процесів ПОЛ відбувалася за пригнічення ферментів протирадикального захисту: активності СОД – на 40,8%, КТ – на 53,0%, глутатіонпероксидази – на 52,9%. Подібні зміни інтенсивності утворення активних форм кисню та вмісту в крові продуктів ПОЛ спостерігались у хворих на

**Показники ліпопероксидації та активності ферментів протирадикального захисту в плазмі крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень за різних типів дихальної недостатності ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники, що вивчалися	Контроль, n=15	Рестриктивний тип, n=18, 1-ша група	Обструктивний тип, n=7, 2-га група	Змішаний тип n=13, 3-тя група
Інтенсивність хемілюмінесценції, мВт/хв	2,60±0,20	8,08±0,27 p<0,001	6,20±0,62 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	10,54±0,61 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ДК, мкмоль/г білка	0,108±0,012	1,558±0,072 p<0,001	1,430±0,044 p<0,001	0,566±0,034 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
МА, мкмоль/г білка	0,228±0,023	0,067±0,012 p<0,001	0,066±0,008 p<0,001	0,804±0,090 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Активність СОД, од/хв мг білка	0,916±0,056	0,733±0,031 p<0,001	0,838±0,067	0,581±0,064 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,02
Активність КТ, мкмоль Н <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв мг білка	12,42±0,77	8,55±0,30 p<0,001	11,15±0,88 p <sub>1</sub> <0,001	6,92±0,54 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,001
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль GSH/хв мг білка	0,711±0,054	0,347±0,013 p<0,001	0,577±0,070 p <sub>1</sub> <0,001	0,464±0,048 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01

**Примітки:** p<sub>1</sub> – ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю;  
p<sub>2</sub> – ступінь вірогідності різниці показників відносно даних відповідної групи; n = число спостережень

дисемінований туберкульоз з обструктивним типом ДН, але в цьому випадку антиоксидантний ферментативний потенціал знижувався в меншій мірі (активність СОД становила 71,3%, КТ – 60,9%, глутатіонпероксидази – 71,2% від контрольних значень).

За змішаного типу ДН інтенсивність хемілюмінесценції крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень перевищувала контрольні показники в 3,6 раза, вміст у плазмі крові ДК зростав у 5,7 раза, МА – у 3,8 раза, що свідчить про суттєву активацію процесів утворення активних форм кисню і ліпопероксидації. Водночас відбувалося максимальне пригнічення ферментів протирадикального захисту: відносно контрольних значень (активність СОД зменшувалась у 2,5 раза, КТ – у 3,1 раза, глутатіонпероксидази – у 3,6 раза). Активність антиоксидантних ферментів була нижчою і за показники в осіб з рестриктивним та обструктивним типами ДН (СОД на 31,7 та 43,3%, КТ – на 31,5 та 47,1%, глутатіонпероксидази – на 40,3 та 60,5% відповідно).

Відомо, що ступінь активації процесів ліпопероксидації залежить від форми туберкульозу легень. За даними М.І. Туякова [12], у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігається значна активація ПОЛ, що призводить до збільшення рівня ДК за зниження антирадикального захисту. У процесі лікування хворих інтенсивність ліпопероксидації дещо зменшується, але не нормалізується, що вказує на доцільність додаткового застосування антиоксидантних препаратів. За даними В.Ю. Мішина, С.Г. Круглової [8], при вогнищевому туберкульозі відбувається пригнічення окиснювального фосфорилування та активізація утворення енергії анаеробним шляхом, але без активації ПОЛ. Водночас у хворих на інфільтративний та фіброзно-кавернозний туберкульоз легень спостерігаються глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму, які залежать від розповсюдження специфічних змін у легенях, їх давнини і ступеня тяжкості процесу. Паралельно з ними спостерігається активація процесів ліпопероксидації за зниження антиоксидантного потенціалу кро-

Таблиця 3

Показники змін інтенсивності ліпопероксидації та активності ферментів протирадикального захисту в плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль, n=15	Рестриктивний тип, n=11, 1-ша група	Обструктивний тип, n=3, 2-га група	Змішаний тип, n=13, 3-тя група
Інтенсивність хемілюмінесценції, мВт/хв	2,60±0,20	9,65±0,70 p<0,001	7,82±0,76 p<0,001	8,73±0,78 p<0,001
ДК, мкмоль/г білка	0,108±0,012	0,581±0,050 p<0,001	0,459±0,055 p<0,001	0,620±0,053 p<0,001
МА, мкмоль/г білка	0,228±0,023	0,866±0,081 p<0,001	0,723±0,090 p<0,001	0,861±0,111 p<0,001
Активність СОД, од/хв мг білка	0,916±0,056	0,542±0,050 p<0,001	0,653±0,067 p<0,01	0,370±0,029 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,01
Активність КТ, мкмоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /хв мг білка	12,42±0,77	5,84±0,49 p<0,001	7,56±0,82 p <sub>1</sub> <0,001	4,00±0,39 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,01
Активність глутатіон-пероксидази, мкмоль GSH/хв мг білка	0,711±0,054	0,335±0,033 p<0,001	0,506±0,048 p <sub>1</sub> <0,02 p<0,01	0,200±0,014 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001

**Примітки:** p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю;  
p<sub>1</sub> – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних відповідної групи; n = число спостережень.

ві. За умов тривалого застосування АО в комплексному лікуванні туберкульозу легень досягається відновлення їх нормального співвідношення [2].

Одним із ранніх зсувів, які супроводжують розвиток патогенетичних змін при туберкульозі легень, є гіпоксія тканин. Вважається, що причини, які призводять до розвитку кисневої недостатності та енергетичного дисбалансу при цьому, полягають у безпосередньому пошкодженні легеневої тканини специфічним процесом [1,5,11]. За нашими даними, ступінь гіпоксії тканин залежить від типу ДН, яка визначає різну інтенсивність ліпопероксидації при рестриктивному, обструктивному і змішаному типах недостатності зовнішнього дихання.

#### Висновки.

1. Максимальне збільшення інтенсивності утворення кисневих радикалів та ПОЛ за суттєвого пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту спостерігається у хворих на інфільтративний туберкульоз легень зі змішаним типом ДН.

2. У хворих на інфільтративний туберкульоз легень накопичення в крові продуктів ліпопероксидації за рестриктивного типу ДН супроводжується депресією систем антиоксидантного захисту ішемічного (гіпоксичного) генезу. Про глибокий дефіцит антиоксидантних факторів крові свідчить одночасне підвищення рівнів у крові ДК і МА.

3. При дисемінованій формі легеневого туберкульозу максимальне пригнічення протирадикального ферментативного захисту відбувається за змішаного типу ДН, що на тлі підвищеної генерації активних форм кисню призводить до значного збільшення інтенсивності ПОЛ.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть проводитись у напрямку розробки шляхів корекції порушень процесів ліпопероксидації із застосуванням препаратів антиоксидантної дії.

**Література.** 1. Андржеюк Н.И., Круглова В.П., Новоселова В.П. О механизмах противовоспалительного действия антиоксидантов при туберкулезе легких // Пробл. туберкулеза. – 1994. – № 2. – С. 49-50. 2. Бурнусус З.И. Антиоксидантная терапия туберкулеза легких у больных хроническим алкоголизмом // Пробл. туберкулеза. – 1992. – № 5,6. – С. 28-30. 3. Величковский Б.Г., Коркина Л.Г., Суслова Т.Б., Черемисина З.П. Высококочувствительный хемилуминес-

центный метод определения окислительного метаболизма лейкоцитов крови и тканевых макрофагов. Возможные применения в клинической медицине, гигиене, фармакологии // Метод. реком. – М.: Изд-во АМН СССР, 1989. – 10 с. 4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36. 5. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Гедымин Л.Е. Изменение окислительного метаболизма, состояние антиоксидантной системы и уровень фактора активации тромбоцитов в фагоцитах крыс при развитии экспериментальных специфических туберкулезных изменений // Пробл. туберкулеза. – 1998. – № 5. – С. 51-55. 6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19. 7. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови // Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135. 8. Мишин В.Ю., Круглова Е.Г. Ферменты лимфоцитов, активность процессов ПОЛ и АО защиты у больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1994. – № 3. – С. 47-50. 9. Сафарян М.Д., Карагезян К.Г., Карапетян Э.Т., Аванесян Н.А. Эффективность антиоксидантной терапии больных туберкулезом легких и коррекция процессов перекисного окисления липидов // Пробл. туберкулеза. – 1990. – № 5. – С. 40-44. 10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68. 11. Старостенко Е.В., Должанский В.М., Салпагаров А.М., Левченко Т.Н. Применение АО в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 1. – С. 9-11. 12. Туяков М.И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на перекисно-окислительную систему крови больных инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1992. – № 9-10. – С. 49-50. 13. Чевари С., Чаба И., Секкей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

#### LIPOPEROXIDATION CHANGES IN DESTRUCTIVE TB PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF RESPIRATORY INSUFFICIENCY

*V.I.Slyvka, M.M.Kuzmin, Yu.V.Slyvka*

**Abstract.** Changes of lipid peroxidation and the state of the antioxidant protective system in patients with infiltrate and disseminated pulmonary tuberculosis with different types of respiratory insufficiency have been examined. A maximum intensity increase of the oxygen radicals formation and lipid peroxidation under a substantial suppression of the enzyme activity of the antioxidant protection is found to be present in case of a mixed type of respiratory insufficiency.

**Key words:** lipoperoxidation, tuberculosis, respiratory insufficiency.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. – P.117-121

Надійшла до редакції 24.05.2004 року