



Р.М. Ясінський

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ ТА СТАНУ ДЕЯКИХ СКЛАДОВИХ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ

КУ Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер

Ключові слова: активність каталази, глутатіон відновлений, вільні SH-групи, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

Ключевые слова: активность каталазы, глутатион восстановленный, свободные SH-группы, ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез.

Key words: catalase activity, glutathione restored, free SH-groups, HIV/AIDS-associated tuberculosis.

Досліджено активність каталази, рівні глутатіону відновленого, вільних SH-груп у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом у динаміці та в порівнянні з показниками хворих на туберкульоз і ВІЛ/СНІД. Встановлено, що при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі й, найбільшою мірою, при СНІД-асоційованому туберкульозі відбувається зростання активності каталази. При ко-інфекції відзначено тенденції до зростання рівня вільних SH-груп і зниження глутатіону відновленого. В динаміці відзначається слабо виражена тенденція до наростання активності каталази, рівнів глутатіону відновленого та вільних SH-груп.

Исследованы активность каталазы, уровни глутатиона восстановленного, свободных SH-групп у пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом в динамике и в сравнении с показателями больных туберкулезом и ВИЧ/СПИДом. Определено, что при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе и, в большей степени, при СПИД-ассоциированном туберкулезе происходит возрастание активности каталазы. При ко-инфекции отмечены тенденции к возрастанию уровня свободных SH-групп и снижению глутатиона восстановленного. В динамике определяется слабо выраженная тенденция к возрастанию активности каталазы, уровней глутатиона восстановленного и свободных SH-групп.

The activity of catalase, levels of reduced glutathione and free SH-groups in patients with HIV/AIDS-associated tuberculosis in dynamics and in comparison with such indicators at TB and HIV/AIDS were investigated. The increasing of activity of catalase at HIV/AIDS-associated tuberculosis, but mostly at AIDS-associated tuberculosis was determined. There is a tendency to an increase of the level of free SH-groups and a tendency to decrease of the level of reduced glutathione at co-infection. In the dynamics the weakly pronounced tendency to an increase of catalase activity, levels of reduced glutathione and free SH-groups was defined.

Справжньою проблемою на межі ХХ–ХХІ століть стало зростання епідемій ВІЛ/СНІДу та туберкульозу в усьому світі й, зокрема, в Україні [2,12]. Це призвело до появи нової соціально-медичної проблеми поєднання обох інфекцій. Незважаючи на постійне вивчення різних аспектів ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу, значна кількість питань ще залишається не вивченими. Це, зокрема, стосується процесів, що відбуваються в організмі при вільнорадикальному перекисному окисненні (ВРПО).

Під дією інфекційного агента фагоцити починають продукувати активні форми кисню (АФК), що мають бактерицидні функції. У разі інтенсифікації ВРПО, починається пошкодження білків, ліпідів і нуклеїнових кислот власних тканин організму. Наростання продукції АФК стримується завдяки функціонуванню антиоксидантної системи захисту організму (АЗО). В нормі існує баланс АФК/АЗО з переважанням АЗО [7]. Система АЗО оцінюється за рівнем токоферолу, супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази, церулоплазміну та інших ферментних і неферментних антиоксидантів у крові, що врівноважує оксидативні процеси [1,8,13]. Вагому роль в антиоксидантному захисті організму відіграють тіол-дисульфідні сполуки. До них належать глутатіон (трипептид, утворений цистеїном, глютаміном і гліцином), SH- і SS-групи білків і ферменти глутатіонтрансфераза (забезпечує знешкодження ксенобіотиків), глутатіонпероксидаза (знешкоджує радикали) і глутатіонредуктаза (відновлює глутатіон). У фізіологічних умовах ця система чітко врівноважена. При вираженому оксидативному стресі можливе зрушення в системі SH/SS в напрямку зменшення вільних SH-груп і накопичення в подаль-

шому продуктів перекисного окислення ліпідів і білків, що, в свою чергу, ще більше посилюватиме оксидативний стрес. Видано ряд робіт, автори яких першочергову роль відводять саме тіол-дисульфідній системі у захисті організму від ВРПО та чужорідних речовин [5,10,11].

У випадку туберкульозного запалення відбувається інтенсифікація ВРПО, і, разом з цим, активується система АЗО, при прогресуванні процесу настає дисбаланс у бік ВРПО [4]. При ВІЛ-інфекції також відзначають наростання ВРПО та досить слабкий ефект від антиретровірусної терапії без призначення антиоксидантів [7]. У таких пацієнтів спостережено більш виражене зростання рівня малонового діальдегіду на всіх стадіях захворювання, в порівнянні з хворими лише на ВІЛ-інфекцію. Встановлено, що у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом відбувається більш виражене зниження рівня церулоплазміну, каталази і СОД на всіх стадіях, причому після проведення базисної терапії їх рівень залишається достовірно нижчим, ніж у хворих тільки на ВІЛ [9]. Досліджень стану тіол-дисульфідної системи при ко-інфекції в спеціальній літературі не виявлено.

МЕТА РОБОТИ

Визначити активність каталази, окремі показники тіол-дисульфідної системи при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі до початку лікування та в динаміці, а також у порівнянні з туберкульозом і ВІЛ/СНІДом.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 90 пацієнтів, які перебували на лікуванні у Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері та в КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради.



Показники антиоксидантної системи у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, хворих на туберкульоз, ВІЛ/СНІД до початку лікування

Показник	1 група (ТБ/ВІЛ) M ± m n = 31 (1) n = 32 (2) n = 32 (3)	2 група (ТБ) M ± m n = 31	3 група (ВІЛ) M ± m n = 27	контроль M ± m n = 33 (1) n = 17 (2) n = 17 (3)	P*
1 активність каталази, мкат/мг білка/хв	0,000123 ± 0,000013	0,000073 ± 0,00001	0,000106 ± 0,000012	0,000118 ± 0,00001	P ₁₋₂ < 0,005 P ₂₋₃ < 0,05 P _{2-к} < 0,005
2 глутатіон відновлений, мкмоль/г Hb	2,441 ± 0,245	3,009 ± 0,274	2,830 ± 0,317	2,084 ± 0,111	P _{2-к} < 0,05
3 SH-групи, опт. щільн/г білка	0,026 ± 0,002	0,026 ± 0,002	0,022 ± 0,002	0,025 ± 0,002	

Примітка: * – недостовірні дані не наведено.

Таблиця 2

Показники антиоксидантної системи у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, ВІЛ/СНІДом (залежно від стадії ВІЛ), хворих на туберкульоз до початку лікування

Показник	1а група (ТБ/ВІЛ 3 стадія) M ± m n = 9	1б група (ТБ/ВІЛ 4 стадія) M ± m n = 22	2 група (ТБ) M ± m n = 31	3а група (ВІЛ 3 стадія) M ± m n = 17	3б група (ВІЛ 4 стадія) M ± m n = 10	контроль M ± m n = 33(1) n = 17 (2-3)	P*
1 активність каталази, мкат/мг білка/хв	0,00011 ± 0,000021	0,00013 ± 0,000017	0,000073 ± 0,00001	0,00011 ± 0,000016	0,00010 ± 0,000016	0,000118 ± 0,00001	P ₁₆₋₂ < 0,005 P _{2-к} < 0,005 P _{3а-2} < 0,05
2 глутатіон відновлений, мкмоль/г Hb	2,411 ± 0,367	2,455 ± 0,320	3,009 ± 0,274	2,803 ± 0,417	2,875 ± 0,511	2,084 ± 0,111	
3 SH-групи, опт. щільн/г білка	0,025 ± 0,004	0,027 ± 0,003	0,026 ± 0,002	0,024 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,025 ± 0,002	P _{2-к} < 0,005

Примітка: * – недостовірні дані не наводяться

Таблиця 3

Динаміка показників деяких параметрів АСО у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз

Показник	До лікування n = 31	У динаміці n = 21 (1) n = 16 (2) n = 16 (3)	p*
1 активність каталази, мкат/мг білка/хв	0,000123 ± 0,000013	0,00013 ± 0,000011	
2 глутатіон відновлений, мкмоль/г Hb	2,441 ± 0,245	3,109 ± 0,413	
3 SH-групи, опт. щільн/г білка	0,026 ± 0,002	0,036 ± 0,006	

Примітка: * – недостовірні дані не приводяться.

У 1 групу ввійшли 32 пацієнта з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом (ТБ/ВІЛ). Всього серед хворих 21 чоловік (65,6%) і 11 жінок (34,4%), середній вік пацієнтів склав 35±1,24 років. У 2 групу ввійшли 31 пацієнт з туберкульозом (ТБ), серед них 16 чоловіків (51,6%) і 15 жінок (48,4%), середній вік – 43± 3,05 років. 3 групу склали 27 пацієнтів з 3 та 4 стадіями ВІЛ-інфекції (ВІЛ/СНІД), Серед них 17 чоловіків (63%) і 10 жінок (27%), середній вік склав 36±1,17 років. У контрольну групу ввійшли 33 практично здорових осіб, 9 чоловіків (27,3%) і 24 жінки (72,7%), середній вік – 23±0,51 років.

Для визначення стану АЗО у всіх пацієнтів при надходженні в стаціонар і в осіб контрольної групи ранком натще брали кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. Через 1 місяць від початку лікування пацієнтам 3 груп повторно забирали кров. Надалі кров центрифугували

і розподіляли на плазму й гемолізат. Ці дослідження проводили на базі біохімічного відділу Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ. Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнем відновленого глутатіону та SH-груп у гемолізаті. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою [3], SH-групи – за В. Halliwell [14]. Також з ферментних антиоксидантів визначали активність каталази спектрофотометричним методом [6]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При туберкульозі та при ВІЛ/СНІДі спостерігали тенденцію до зниження активності каталази (табл. 1) в порівнянні з контрольною групою. Варто зазначити, що найбільш виражене зниження рівня активності цього ферменту спостережено у пацієнтів з туберкульозом, у



порівнянні з іншими групами, що підтверджується іншими дослідженнями стану АЗО при туберкульозі. Разом з тим, у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз виявлено тенденцію до зростання активності каталази, що може бути пов'язано з можливим наростанням окислювального стресу у пацієнтів з ко-інфекцією.

Рівень глутатіону відновленого має тенденцію до зростання у всіх групах пацієнтів, але найбільшою мірою – у хворих на туберкульоз. Це може свідчити про готовність тіол-дисульфідної системи зреагувати на ВРПО, особливо за умови зниження активності каталази. Не відзначено суттєвих закономірностей стосовно рівня вільних SH-груп у крові: показник не відрізнявся у 1 та 2 групах від контрольних значень, лише окреслювалась слабо виражена тенденція до зниження у хворих на ВІЛ/СНІД.

Якщо пацієнтів 1 і 3 груп розподілити залежно від стадії ВІЛ-інфекції (табл. 2), то тенденція до зростання активності каталази прослідковується саме у пацієнтів з ко-інфекцією на 4 стадії ВІЛ, бо саме у них прогнозується наростання окислювального стресу.

Тенденцію до зниження рівня SH-груп відзначено у хворих на ВІЛ 4 стадії. Очевидно, у випадку СНІД-асоційованого туберкульозу відбувається активація тіол-дисульфідної системи, що простежуємо за тенденцією до наростання рівнів вільних SH-груп у крові таких пацієнтів, у порівнянні з хворими на СНІД. Глутатіон відновлений, навпаки, має тенденцію до зниження у пацієнтів з ко-інфекцією. Для детальнішої оцінки необхідні дані щодо рівнів ферментів тіол-дисульфідної системи.

У динаміці (через 1 місяць від початку лікування) спостережено лише слабо виражену тенденцію до зростання активності каталази, рівнів глутатіону відновленого та вільних SH-груп (табл. 3). Це свідчить про значне напруження адаптивних механізмів організму при ко-інфекції. Враховуючи ряд факторів, що можуть виникнути в процесі лікування (накопичення в крові різноманітних ендотоксинів, продуктів метаболізму мікобактерій туберкульозу, вірусів, інших мікроорганізмів або продуктів розпаду тканин, викликаних активацією захисних сил організму, посиленням запального процесу, активацією імунної системи внаслідок прийому антиретровірусної терапії, бактерицидної дії антибактеріальних та антимікобактеріальних препаратів тощо), можна передбачити швидке виснаження цих компенсаторних механізмів АЗО. Тому надзвичайно важливим є призначення антиоксидантної терапії для нормалізації співвідношення ВРПО/АЗО.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з туберкульозом і ВІЛ/СНІДом відбувається зниження активності каталази, а у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз – зростання, в зв'язку з можливим посиленням ВРПО, особливо виражене при СНІД-асоційованому туберкульозі.

Зміни параметрів тіол-дисульфідної системи виявились малоінформативними: спостережено лише слабо виражену тенденцію до зростання рівня глутатіону відновленого у всіх хворих, а особливо при туберкульозі, та зниження рівня вільних SH-груп при ВІЛ/СНІДі, особливо в 4 стадії.

При ко-інфекції відзначено тенденції до зростання рівня вільних SH-груп і зниження глутатіону відновленого.

У динаміці відзначається слабо виражена тенденція до наростання активності каталази, рівнів глутатіону відновленого та вільних SH-груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / *І.Ф. Беленічев, С.Л. Левицький, Ю.І. Губський [та ін.]* // *Современные проблемы токсикологии.* – 2002. – №3. – С. 24–31.
2. *Волкова К.И.* Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании / *К.И. Волкова, А.Н. Кокосов, Н.А. Браженко* // *Проблемы туберкулеза.* – 2001. – №2. – С. 61–65.
3. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / *В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, В.В. Шпрых [и др.]* // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63–65.
4. *Каминская Г.О.* Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких / *Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев* // *Проблемы туберкулеза.* – 2002. – №3. – С. 38–42.
5. *Коржов В.И.* Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты / *В.И. Коржов, В.Н. Жадан, М.В. Коржов* // *Журнал АМН України.* – 2007. – Т. 13, №1. – С. 3–19.
6. Метод определения активности каталазы / *М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.]* // *Лабораторное дело.* – 1988. – №1. – С. 16–19.
7. *Нагоев Б.С.* Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / *Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева* // *Терапевтический архив.* – 2007. – №12. – С. 70–72.
8. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (огляд літератури) / *Ю.І. Губський, І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко [та ін.]* // *Современные проблемы токсикологии.* – 2004. – №2. – С. 8–15.
9. *Сабанчиева Ж.Х.* Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемолекулярных пептидов, системы прооксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.10 «Инфекционные болезни» / *Ж.Х. Сабанчиева.* – М., 2007. – 40 с.
10. *Соколик В.В.* Протекторный эффект восстановленного глутатиона в условиях оксидативного стресса / *В.В. Соколик, П.А. Кошман* // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2001. – №4. – С. 26–29.
11. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / *Ю.И. Губский, И.Ф. Беленічев, С.В. Павлов [и др.]* // *Современные проблемы токсикологии.* – 2005. – №3. – С. 20–26.
12. AIDS epidemic update. – UNAIDS/WHO, december 2003. – P. 3–28.
13. *Fridovich I.* Handbook of Methods for Oxygen radical Research / *Fridovich I., Greenwald R.A.* – Boca Raton, FL: CRC, 1987. – 367 p.
14. *Halliwell B.* Free radical in Biology and Medicine / *Halliwell B.* – Oxford: Clarendon Press, 1995. – 345 p.

Відомості про автора:

Ясінський Р.М., лікар-фтизіатр КУ Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер, магістр медицини.

Адреса для листування:

Ясінський Роман Миколайович. 69035, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 93, кв. 126.

Тел.: (061) 279 66 95, (097) 819 91 35.

E-mail: yarn85@mail.ru