

REVIEW

УДК 616.24-002.5-07-08:577.245

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-14

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Сливка В. І.

Анотація. В огляді літератури узагальнено дані про класифікацію та характеристику системи антиоксидантного захисту. Дана модель об'єднує в собі низку різних за своєю природою речовин. Кожен із компонентів антиоксидантної системи діє у тісному взаємозв'язку з іншими її структурними елементами, гармонійно доповнює, а в багатьох випадках – підсилює дію один одного. Функціональну основу системи антиоксидантного захисту формує глутатионова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотнього перетворення (окиснення ↔ відновлення). Більшість дослідників умовно розподіляють систему антиоксидантного захисту на ензимну та неензимну. До ензимної ланки системи антиоксидантного захисту належать: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза та інші ензими. До неензимної системи належать жиророзчинні вітаміни А, Е і К, водорозчинні вітаміни С і РР, біогенні аміни, глутатіон, каротиноїди, убіхінон, стерини. Як ензимна, так і неензимна системи антиоксидантного захисту є наявні у кров'яному руслі. Активність ензимної антиоксидантної системи є дуже добре регульована і залежить від віку, фізіологічного стану, динаміки гормонів, інтенсивності синтезу антиоксидантного ензиму, рН середовища, наявності коферментів, інгібіторів, активаторів та інших чинників. Неензимна ланка антиоксидантної системи не потребує стількох багатьох регуляторів так, як сама хімічна речовина – антиоксидант – вступає у хімічну реакцію з радикалом. Змінюватись може хіба що швидкість реакції.

Легені зазнають безпосередньої дії кисню та оксидантів забрудненого повітря, вони найбільш чутливі до оксидативного пошкодження, тому в них підвищена можливість перебігу вільнорадикальних реакцій. Захист від пошкоджувальної дії активних форм кисню та вільних радикалів забезпечують антирадикальні захисні системи, особливо система глутатіону та ферменти його обміну. В численних роботах отримані клініко-експериментальні дані про важливу роль вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та антиоксидантних систем (АОС) захисту в розвитку багатьох захворювань, зокрема туберкульозі легень (ТБЛ).

В огляді викладено сучасні погляди на стан системи пероксидної окисації ліпідів ПОЛ та антиоксидантного захисту ТБЛ. Основною темою огляду є відомості про генерацію вільнорадикальних сполук різними популяціями лейкоцитів із подальшим посиленням ПОЛ та вторинним поглибленням функціональних розладів. Стаття обґрунтовує доцільність визначення продуктів ПОЛ як неспецифічних маркерів асептичного запалення при ТБЛ та необхідність розроблення нових генерацій антиоксидантів.

Одним з універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран є 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 фосfolіпідний склад мембран клітин, що негативно впливає на клітинну імунну відповідь внаслідок ушкодження механізмів передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефektorних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень, антимікобактеріальні препарати, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Сливка Віктор Іванович, к.мед.н., доцент кафедри фізіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна, 58000, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

Регуляція ПОЛ здійснюється через антиперекисними механізмами. Порушення систему антиоксидантного захисту – рівноваги між процесами ліпопероксидації антикисневими, антирадикальними та та антиоксидантною системою призводить

до лавиноподібної реакції переокиснення, яка закінчується загибеллю клітини [9,18].

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 [8, 12]. Регуляція активності (СОД) здійснюється редокс-системою клітини [11], 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 [2].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) – фермент, який інактивує перекис водню, гідроперекиси жирних кислот, перекиси білкового та нуклеїнового походження, кумен- і третбутилгідроперекиси та інші органічні перекиси. Біологічна роль ГПО полягає в захисті мембранних структур клітини від активних форм кисню та продуктів ліпопероксидації при патологічних процесах [15, 21, 22].

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 [6, 19].

У комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень використовуються антиоксиданти, зокрема, натрію тіосульфат, α -токоферол [3]. Застосування цих засобів 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 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 [5, 14, 18, 22].

Варто зазначити, що деякі антимікобактеріальні препарати здатні провокувати ПОЛ. Встановлено, що профібротична дія ізоніазиду пов'язана з властивістю гідразину (продукту перетворення ізоніазиду в організмі) пригнічувати активність каталази [21].

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 [17].

Ена Я. М. [21] 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) [7].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень електронографічно виявили структурні зміни мікобактерій туберкульозу (МБТ), що виникли під впливом сироватки крові хворих, які отримували тільки антиоксиданти (α -токоферол і натрію тіосульфат) [17]. Ушкоджувальний вплив антиоксидантів на МБТ підтверджує їх потенціуючий ефект щодо дії антибактеріальних препаратів. Автори останньої роботи вказують, що застосування двох антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень дозволяє зменшити кількість антибактеріальних препаратів [13, 16]. При

цьому досягається скорочення строків припинення мікобактеріовиділення і підвищення частоти загоєння порожнини розпаду (у поєднанні з традиційними методами терапії) [6].

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 [6, 13]. Найбільший ефект досягається при використанні двох антибактеріальних препаратів у комплексі з двома антиоксидантами [9].

За даними Мішина В.Ю., Круглової Є.Г. [21] при вогнищевому туберкульозі легень відбувається пригнічення окиснювального фосфорилування 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, в міру клінічного покращання стану хворих, виявляється тенденція до підвищення активності енергетичних ферментів та ПОЛ [16].

Туяков М.І. [22] у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігав значну активацію ПОЛ, що призводило до збільшення рівня дієнових 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 спостерігалось достовірне збільшення вмісту малонового альдегіду з максимальним його підвищенням на шостому тижні спостереження. Рівень α -токоферолу був зменшений у всі строки

дослідження, особливо в період максимальної інтенсивності патологічного процесу в легенях [4]. 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 [9]. На етапі сформованої протитуберкульозної резистентності організму щурів, яка документована початком інволюції специфічних змін, стабільність системи ліпопероксидація-антирадикальний захист при високому рівні окиснювального метаболізму у фагоцитах забезпечувалася збільшенням активності супероксиддисмутази за нормальних або знижених значеннях активності каталази [22].

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 фосфорилування у заражених тварин [1]. 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 [16].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, Sampieri A, Larriva-Sahd J, Madrid-Marina V. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 1997 Apr; 90 (4): 607–17. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00193.x. PMID: 9176116; PMCID: PMC1456699.
2. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):1001-1009. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02126-6>. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055999; PMCID: PMC7275886.
3. Cai Y, Dai Y, Wang Y, Yang Q, Guo J, Wei C, Chen W, Huang H, Zhu J, Zhang C, Zheng W, Wen Z, Liu H, Zhang M, Xing S, Jin Q, Feng CG, Chen X. Single-cell transcriptomics of blood reveals a natural killer cell subset depletion in tuberculosis. *EBioMedicine*. 2020 Mar; 53:102686. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102686>. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114394; PMCID: PMC7047188.
4. Shichi I, Sato A, Chida K, Yasuda K, Tatsuta Y, Honda A, Wada R, Yamazaki A. [Chemotherapeutic evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction]. *Kekkaku*. 1991 Apr;66(4):309-17. Japanese. PMID: 2051706.
5. Dharmaraja AT. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria. *J Med Chem*. 2017 Apr 27; 60 (8): 3221–3240. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01243>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28135088.
6. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(8):1497-1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729564; PMCID: PMC7162824.
7. Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020 Jun;63(6):866-874. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9591-5>. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
8. Schuiling M, Zuidhof AB, 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):423-30. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804125. PMID: 9927353.
9. Jakubczyk K, Kałduńska J, Dec K, Kawczuga D, Janda K. Antioxidant properties of small-molecule non-enzymatic compounds. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Apr 22;48(284):128-132. PMID: 32352947.
10. Ko DH, Lee EJ, Lee SK, Kim HS, Shin SY, Hyun J, Kim JS, Song W, Kim HS. Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: genotype-phenotype correlation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jan 3; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0300-y>. PMID: 30606210; PMCID: PMC6317249.
11. Kulkarni RA, Deshpande AR. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis. *J Complement Integr Med*. 2016 Jun 1;13(2):201-6. <https://doi.org/10.1515/jcim-2015-0032>. PMID: 27089418
12. Liu Y , Gao L , Yi J , Fan Y , Wu X , Zhang Y . α -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. *Food Funct*. 2020 Feb 26;11(2):1525-1536. <https://doi.org/10.1039/c9fo01998g>. PMID: 31995080.
13. Maqsoudlou A, Assadpour E, Mohebodini H, Jafari SM. Improving the efficiency of natural antioxidant compounds via different nanocarriers. *Adv Colloid Interface Sci*. 2020 Apr; 278: 102122. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102122>. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32097732.
14. Mishra BB, Lovewell RR, Olive AJ, Zhang G, Wang W, Eugenin E, Smith CM, Phuah JY, Long JE, Dubuke ML, Palace SG, Goguen JD, Baker RE, Nambi S, Mishra R, Booty MG, Baer CE, Shaffer SA, Dartois V, McCormick BA, Chen X, Sasseti CM. Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nat Microbiol*. 2017 May 15; 2: 17072. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.72>. PMID: 28504669; PMCID: PMC5461879.
15. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1991; 14: 123–36. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001011. PMID: 1851606.
16. Osei Sekyere J, Maningi NE, Fourie PB. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 May; 1467 (1): 21–47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989644.
17. Pi J, Shen L, Yang E, Shen H, Huang D, Wang R, Hu C, Jin H, Cai H, Cai J, Zeng G, Chen ZW. Macrophage-Targeted Isoniazid-Selenium Nanoparticles Promote Antimicrobial Immunity and Synergize Bactericidal Destruction of Tuberculosis Bacilli. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2020 Feb 17; 59 (8): 3226–3234. <https://doi.org/10.1002/anie.201912122>. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31756258.

18. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules*. 2020 Mar 30; 25 (7): 1577. <https://doi.org/10.3390/molecules25071577>. PMID: 32235534; PMCID: PMC7181215.
19. Nieber K, Baumgarten CR, Rathsack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Oct; 90 (4 Pt 1): 646–52. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90138-r](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90138-r). PMID: 1383307.
20. Yang H, Chen J, Chen Y, Jiang Y, Ge B, Hong L. Sirtuin inhibits M. tuberculosis -induced apoptosis in macrophage through glycogen synthase kinase-3 β . *Arch Biochem Biophys*. 2020 Nov 15; 694: 108612. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108612>. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007281.
21. Бажора ЮІ, Ермераки ПІІ, Сметюк ЕА, Чеснокова ММ Глутатионзависимая ферментная система у больных туберкулезом легких // Бюллетень чтений им. В. В. Подвысоцкого. Одесса, 26–27 мая 2016 г. – Одесса, 2016. – С. 18–19
22. Ермураки ПІІ, Сметюк ОО Активність глутатионпероксидази та глутатионредуктази у хворих на туберкульоз легень до та після лікування // Всеукраїнська науковопрактична конференція молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, Запоріжжя, 12–13 трав. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 22.

REFERENCES

1. Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, Sampieri A, Larriva-Sahd J, Madrid-Marina V. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 1997 Apr; 90 (4): 607–17. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00193.x. PMID: 9176116; PMCID: PMC1456699.
2. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Hum Genet*. 2020 Jun; 139 (6-7): 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02126-6>. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055999; PMCID: PMC7275886.
3. Cai Y, Dai Y, Wang Y, Yang Q, Guo J, Wei C, Chen W, Huang H, Zhu J, Zhang C, Zheng W, Wen Z, Liu H, Zhang M, Xing S, Jin Q, Feng CG, Chen X. Single-cell transcriptomics of blood reveals a natural killer cell subset depletion in tuberculosis. *EBioMedicine*. 2020 Mar; 53:102686. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102686>. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114394; PMCID: PMC7047188.
4. Shichi I, Sato A, Chida K, Yasuda K, Tatsuta Y, Honda A, Wada R, Yamazaki A. [Chemotherapeutic evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction]. *Kekkaku*. 1991 Apr; 66(4):309-17. Japanese. PMID: 2051706.
5. Dharmaraja AT. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria. *J Med Chem*. 2017 Apr 27; 60 (8): 3221–3240. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01243>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28135088.
6. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr; 77 (8): 1497–1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729564; PMCID: PMC7162824.
7. Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020 Jun; 63 (6): 866–874. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9591-5>. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
8. Schuiling M, Zuidhof AB, 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb; 159 (2): 423–30. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804125. PMID: 9927353.
9. Jakubczyk K, Kałduńska J, Dec K, Kawczuga D, Janda K. Antioxidant properties of small-molecule non-enzymatic compounds. *Pol Merkuri Lekarski*. 2020 Apr 22; 48 (284): 128–132. PMID: 32352947.
10. Ko DH, Lee EJ, Lee SK, Kim HS, Shin SY, Hyun J, Kim JS, Song W, Kim HS. Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: genotype-phenotype correlation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jan 3; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0300-y>. PMID: 30606210; PMCID: PMC6317249.
11. Kulkarni RA, Deshpande AR. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis. *J Complement Integr Med*. 2016 Jun 1; 13 (2): 201–6. <https://doi.org/10.1515/jcim-2015-0032>. PMID: 27089418
12. Liu Y , Gao L , Yi J , Fan Y , Wu X , Zhang Y. α -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. *Food Funct*. 2020 Feb 26; 11 (2): 1525–1536.

- <https://doi.org/10.1039/c9fo01998g>. PMID: 31995080.
13. Maqsoudlou A, Assadpour E, Mohebodini H, Jafari SM. Improving the efficiency of natural antioxidant compounds via different nanocarriers. *Adv Colloid Interface Sci.* 2020 Apr; 278: 102122. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102122>. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32097732.
 14. Mishra BB, Lovewell RR, Olive AJ, Zhang G, Wang W, Eugenin E, Smith CM, Phuah JY, Long JE, Dubuke ML, Palace SG, Goguen JD, Baker RE, Nambi S, Mishra R, Booty MG, Baer CE, Shaffer SA, Dartois V, McCormick BA, Chen X, Sasseti CM. Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nat Microbiol.* 2017 May 15; 2: 17072. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.72>. PMID: 28504669; PMCID: PMC5461879.
 15. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:123-36. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001011. PMID: 1851606.
 16. Osei Sekyere J, Maningi NE, Fourie PB. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 May;1467 (1): 21–47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989644.
 17. Pi J, Shen L, Yang E, Shen H, Huang D, Wang R, Hu C, Jin H, Cai H, Cai J, Zeng G, Chen ZW. Macrophage-Targeted Isoniazid-Selenium Nanoparticles Promote Antimicrobial Immunity and Synergize Bactericidal Destruction of Tuberculosis Bacilli. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020 Feb 17;59(8):3226-3234. <https://doi.org/10.1002/anie.201912122>. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31756258.
 18. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules.* 2020 Mar 30; 25 (7): 1577. <https://doi.org/10.3390/molecules25071577>. PMID: 32235534; PMCID: PMC7181215.
 19. Nieber K, Baumgarten CR, Rathsack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Oct;90(4 Pt 1):646-52. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90138-r](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90138-r). PMID: 1383307.
 20. Yang H, Chen J, Chen Y, Jiang Y, Ge B, Hong L. Sirtuin inhibits M. tuberculosis -induced apoptosis in macrophage through glycogen synthase kinase-3 β . *Arch Biochem Biophys.* 2020 Nov 15; 694:108612. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108612>. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007281.
 21. Bazhora Yu.I., Ermeraki PP, Smetyuk EA, Chesnokova MM Glutathione-dependent enzyme system in patients with pulmonary tuberculosis // *Bulletin of readings im. V.V. Podvysotsky. Odessa, May 26-27, 2016 - Odessa, 2016. - P. 18-19*
 22. Ermuraki PP, Smetyuk OO Activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase in patients with pulmonary tuberculosis before and after treatment // *All-Ukrainian scientific-practical conference of young scientists and students of international. participation, dedicated. Science Day, Zaporizhia, May 12-13. 2016 - Zaporozhye, 2016. - P. 22.*

ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Slivka V.

Resume. The literature review summarizes the data on the classification and characteristics of the antioxidant defense system. This model combines a number of different substances. Each of the components of the antioxidant system acts in close connection with its other structural elements, harmoniously complements, and in many cases – enhances the action of each other.

The functional basis of the system of antioxidant protection is formed by the glutathione system, the constituent elements of which are actually glutathione and enzymes that catalyze the reactions of its reverse transformation (oxidation \leftrightarrow reduction). Most researchers conventionally divide the system of antioxidant protection into enzymatic and non-enzymatic. The enzyme links of the antioxidant defense system include: catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase and other enzymes. The non-enzymatic system includes fat-soluble vitamins A, E and K, water-soluble vitamins C and PP, biogenic amines, glutathione, carotenoids, ubiquinone, sterols.

Both enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems are present in the bloodstream. The activity of the enzymatic antioxidant system is very well regulated and depends on age, physiological condition, hormone dynamics, intensity of antioxidant enzyme synthesis, pH, presence of coenzymes, inhibitors, activators and other factors. The non-enzymatic part of the antioxidant system does not require as many regulators as the chemical itself - the antioxidant - reacts chemically with the radical. Only the reaction rate can change.

The lungs are directly exposed to oxygen and oxidants of polluted air, they are most sensitive to oxidative damage, so they have an increased possibility of free radical reactions. Protection against the damaging effects of reactive oxygen species and free radicals is provided by anti-radical protective systems, especially

the glutathione system and its enzymes. Numerous papers have obtained clinical and experimental data on the important role of free radical oxidation of lipids (FROL) and antioxidant systems (AOS) protection in the development of many diseases, including pulmonary tuberculosis (TB).

The review presents modern views on the state of the system of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection in TB. The main topic of the review is information on the generation of free radical compounds by different populations of leukocytes with further enhancement of LPO and secondary deepening of functional disorders. The article substantiates the feasibility of identifying LPO products as non-specific markers of aseptic inflammation in TB and the need to develop new generations of antioxidants.

One of the universal mechanisms of damage to cell membranes is LPO, the excessive activation of which is normally prevented by factors of the antioxidant defense system. Membrane-bound enzymes involved in the formation of LPO products include lipoxy and cyclooxygenases. Lipoperoxidation processes change the structure and phospholipid composition of cell membranes, which negatively affects the cellular immune response due to damage to the mechanisms of information transfer from extracellular regulators to intracellular effector systems.

KEY WORDS: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, lipid peroxidation, antioxidant protection

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Slivka Viktor, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna av., Chernivtsi, Ukraine, 58000, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Сливка В. И.

Анотация. В обзоре литературы обобщены данные о классификации и характеристике системы антиоксидантной защиты. Данная модель объединяет в себе ряд различных по своей природе веществ. Каждый из компонентов антиоксидантной системы действует в тесной взаимосвязи с другими ее структурными элементами, гармонично дополняет, а во многих случаях – усиливает действие друг друга. Функциональную основу системы антиоксидантной защиты формирует глутатионовая система, составными элементами которой являются собственно глутатион, энзимы, которые катализируют реакции его обратного преобразования (окисления ↔ восстановления). Большинство исследователей условно распределяют систему антиоксидантной защиты на энзимную и неэнзимную. К энзимной звеньям системы антиоксидантной защиты относятся: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансферазы и другие энзимы. К неэнзимной системы относятся жирорастворимые витамины А, Е и К, водорастворимые витамины С и РР, биогенные амины, глутатион, каротиноиды, убихинон, стерины. Как энзимная, так и неэнзимная системы антиоксидантной защиты имеются в распоряжении кровяного русла. Активность энзимной антиоксидантной системы очень хорошо регулируемая и зависит от возраста, физиологического состояния, динамики гормонов, интенсивности синтеза антиоксидантной энзима, рН среды, наличия коферментов, ингибиторов, активаторов и других факторов. Неэнзимное звено антиоксидантной системы не требует стольких многих регуляторов так, как химическое вещество - антиоксидант – вступает в химическую реакцию с радикалом. Меняться может разве что скорость реакции.

Легкие испытывают непосредственное воздействие кислорода и оксидантов загрязненного воздуха, они наиболее чувствительны к оксидативному повреждению, поэтому у них повышенная возможность протекания свободнорадикальных реакций. Защита от повреждающего действия активных форм кислорода и свободных радикалов обеспечивают антирадикальные защитные системы, особенно система глутатиона и ферменты его обмена. В многочисленных работах полученные клинико-экспериментальные данные о важной роли свободнорадикального окисления липидов (в роли) и антиоксидантных систем (АОС) защиты в развитии многих заболеваний, в частности туберкулезе легких (ТБЛ).

В обзоре изложены современные взгляды на состояние пероксидного окисления липидов ПОЛ и антиоксидантной защиты при туберкулезе легких ТБЛ. Основной темой обзора является сведения о генерации свободнорадикальных соединений различными популяциями лейкоцитов с последующим усилением ПОЛ и вторичным углублением функциональных расстройств. Статья обосновывает целесообразность определения продуктов ПОЛ как неспецифических маркеров асептического воспаления при ТБЛ и необходимость разработки новых генераций антиоксидантов.

Одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран является ПОЛ, чрезмерной активации которого в норме предотвращают факторы системы антиоксидантной защиты. К мембраносвязанным ферментам, участвующим в образовании продуктов ПОЛ, принадлежат липооксигеназы и циклооксигеназы. Процессы липопероксидации меняют структуру и фосфолипидный состав мембран клеток, 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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Сливка Виктор Иванович, к.мед.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Буковинский государственный медицинский университет, ул. Театральная, 2, Черновцы, Украина, 58000, pulmonology@bsmu.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

*Отримано: 08.01.2021 р.
Прийнято до друку: 08.02.2021 р.*