

Литература

1. Недоступ А. В., Ромасенко Л. В., Артюхова М. Г., Пархоменко И. М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Российский психиатрический журнал. – 2007. – №2. – С. 81-84.
2. Greenberg M. A., Sisitsky T., Kessler R. C. et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990 s // J Clin Psychiatry. – 1999; 60: 427-435.
3. Ромасенко Л. В., Григорова О. В. и др. Эффективность терапии тревоги у пациентов, страдающих расстройством адаптации, на модели терапии глицином с учетом плацебо-реактивности // Российский психиатрический журнал. – 2012. – №4. – С. 45–52.

УДК:577.112+577.122]:616.24-002.5-008.811.9

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Шальмин А.С., Разнатовская Е.Н., Литвиненко Е.С.,
Носач С.Г.**

Запорожский государственный медицинский университет, Украина, г. Запорожье
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии (Зав. кафедрой – проф. Шальмин А.С.)
E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru

У больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких повышение уровня показателей цитокинового профиля (преобладание гуморального звена иммунитета) прямо связано с повышением интенсивности окислительного стресса и вторичной эндогенной интоксикации.

Features of a functional relation between indices cytokine profile and oxidative modification of proteins in patients with destructive pulmonary multidrug-resistant tuberculosis

Shalmin A.S. , Raznatovskaya E.N.

In patients with multi-destructive pulmonary tuberculosis improving performance cytokine profile (prevalence of humoral immunity) is directly

related to an increase in intensity of oxidative stress and secondary endogenous intoxication.

Главными регуляторами иммунитета выступают цитокины, определенное количество которых, необходимо для адекватного ответа и защиты при патологии легких [1, 2]. Туберкулез относят к интерлейкинзависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновом балансе, в результате чего нарушается количественный баланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов [3, 4, 5, 6].

Определение ОМБ является одним из ранних и наиболее надежных индикаторов поражения тканей при свободнорадикальной патологии [7]. Прогрессирование туберкулеза обуславливает развитие патогенетических нарушений, одним из которых является интоксикационный синдром. Большинство больных, которые страдают туберкулезом легких, находятся в состоянии тяжелой интоксикации, истощения функциональных и метаболических резервов, что усложняет течение заболевания и выбор адекватной лечебной тактики.

При ОМБ возникают изменения физико-химических свойств белковой молекулы и разрушению структуры мембран клеток. Основными токсичными субстратами возникновения вторичной эндогенной интоксикации могут стать продукты клеточной дезорганизации, неполного распада – молекулы средней массы (МСМ) [8, 9]. МСМ выходят в кровь при деструкции клеток, вызывая нарушение разных физиологических процессов, в дальнейшем ухудшая течение патологического процесса.

Цель. Изучить показатели цитокинового профиля и окислительной модификацией белков у больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких (МРТБ), и провести между ними корреляционный анализ для установления функциональных взаимосвязей.

Методы исследования. Исследование показателей цитокинового профиля (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α), маркеров ОМБ и уровня МСМ в сыворотке крови проведено у 90 больных деструктивным МРТБ. Для изучения состояния ОМБ у больных брали утром натощак 10 мл крови. Кровь центрифугировали и отбирали плазму. В плазме крови определяли степень спонтанной и металл-индуцированной ОМБ по методике В. Halliwell (1999). Для работы брали два образца биопробы: для спонтанной и для металл-индуцированной регистрации ОМБ. В качестве маркеров ОМБ определяли конечные

продукты свободнорадикального окисления белков альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ): маркеры при спонтанной ОМБ (АФГсп, КФГсп) и металл-индуцированной (АФГин, КФГин). После этого в надосадочной жидкости плазмы крови определяли степень фрагментации белка (МСМ) в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 254, 272 и 280 нм: спонтанной (МСМсп) и металл-катализируемой (МСМин) ОМБ. Результаты исследования обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., №АХХR712 D833214FAN5). С целью выявления функциональных взаимосвязей между группами исследуемых параметров применяли корреляционный анализ путем вычисления коэффициентов ранговой корреляции Кендал Тау (τ -Кендала).

Изложение полученных результатов. У больных деструктивным МРТБ в начале лечения выявлено достоверное выраженное повышение уровня TNF- α в 38,3 раза, IL-6 в 24,6 раза, IL-2 в 2,5 раза и IL-10 в 7,1 раза (табл. 1). Установлен выраженный дисбаланс раннего и позднего провоспалительных цитокинов к противовоспалительному медиатору (TNF- α /IL-10 – 8,1 и IL-6/L-10 – 5,6), с преобладанием продукции TNF- α , что указывало на зависимость прогрессирования активности специфического процесса от преобладания гуморального звена иммунитета и максимального угнетения клеточного.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля у больных деструктивным МРТБ в начале лечения

Показатели	Здоровые лица (n=30)	Больные МРТБ (n=90)	P
TNF- α	1,2 \pm 0,1	46,6 \pm 9,8	0,0005
IL-6	1,3 \pm 0,1	32,0 \pm 9,2	0,005
IL-4	0,9 \pm 0,1	1,9 \pm 0,6	
IL-2	1,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,5	0,0005
IL-10	0,8 \pm 0,1	4,0 \pm 0,5	0,005

Исследование маркеров ОМБ (табл. 2) позволило установить, что у больных МРТБ маркеры как спонтанной (АФГ, КФГ), так и индуцированной (АФГ) ОМБ были достоверно выше, чем у здоровых доноров ($p < 0,0005$). При оценке окислительного потенциала орга-

низма по маркерам спонтанной ОМБ установлено, что у больных деструктивным МРТБ концентрация АФГсп и КФГсп были достоверно ($p < 0,0005$) выше в 1,4 раза, чем у здоровых доноров, что указывало на раннюю окислительную деструкцию белка и интенсивный окислительный стресс. При оценке степени резервно- адаптационных возможностей по маркерам ОМБин установлено, что концентрация АФГин была выше в 1,7 раза ($p < 0,0005$), указывая на значительное снижение резервно- адаптационных возможностей.

Таблица 2

Показатели маркеров окислительной модификации белков больных деструктивным МРТБ в начале лечения

Показатели ОМБ, опт. плотность/г белка	Здоровые доноры (n=30)	Больные МРТБ (n=90)	P
АФГсп	3,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1*	0,0005
КФГсп	2,3 ± 0,1	3,2 ± 0,05*	0,0005
АФГин	6,3 ± 0,2	11,0 ± 0,2*	0,0005
КФГин	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,1	

Показатели уровня МСМ в сыворотке крови больных деструктивным МРТБ в начале лечения представлено в табл. 3. Так, уровень Мсмсп при длине волн 272 и 280 нм был достоверно выше, чем у здоровых доноров: в 1,2 раза ($p < 0,04$) и в 1,3 раза ($p < 0,0005$), соответственно. А уровень МСМин при длине этих волн был наоборот достоверно ниже: в 1,2 раза ($p < 0,0005$) и в 1,3 раза ($p < 0,0005$), соответственно.

Таблица 3

Показатели уровня МСМ в сыворотке крови больных деструктивным МРТБ

Показатели МСМ, нм		Здоровые доноры (n=30)	Больные на МРТБ (n=90)	P
МСМсп, длина волны	254	0,274 ± 0,01	0,295 ± 0,01	
	272	0,164 ± 0,01	0,204 ± 0,01	0,04
	280	0,158 ± 0,01	0,213 ± 0,01	0,0005
МСМин, длина волны	254	3,680 ± 0,1	3,730 ± 0,02	
	272	2,676 ± 0,07	2,114 ± 0,02	0,05
	280	2,081 ± 0,06	1,586 ± 0,02	0,0005

Проведен анализ функциональных взаимосвязей между показателями цитокинового профиля и ОМБ. Установлено, что повышение уровня TNF- α прямо связано с повышением уровня вторичной эндогенной интоксикации: МСМсп254 ($T = 0,276$; $p < 0,04$), 272 ($T = 0,420$; $p < 0,01$) и 280 ($T = 0,433$; $p < 0,01$). Повышение уровня IL-6 прямо связано с повышением КФГин ($T = 0,456$; $p < 0,04$), уровнем вторичной эндогенной интоксикации – МСМсп254 ($r = 0,389$; $p < 0,03$). Повышение уровня IL-4 прямо связано с нарастанием интенсивности окислительного стресса: АФГсп ($T = 0,288$; $p < 0,03$) и КФГсп ($T = 0,340$; $p < 0,04$), с повышением уровня вторичной эндогенной интоксикации: МСМсп272 ($T = 0,340$; $p < 0,04$), 280 ($T = 0,540$; $p < 0,003$). Повышение уровня IL-2 прямо связано с повышением интенсивности окислительного стресса: АФГсп ($T = 0,299$; $p < 0,03$), КФГсп ($T = 0,451$; $p < 0,01$), КФГин ($T = 0,365$; $p < 0,04$) и повышением уровня вторичной эндогенной интоксикации – МСМсп254 ($T = 0,457$; $p < 0,01$). Повышение уровня IL-10 прямо связано с повышением уровня вторичной эндогенной интоксикации: МСМсп254 ($T = 0,397$; $p < 0,03$), 272 ($T = 0,432$; $p < 0,01$) и 280 ($T = 0,379$; $p < 0,04$).

Выводы.

У больных деструктивным МРТБ повышение уровня показателей цитокинового профиля с преобладанием гуморального звена иммунитета прямо связано с повышением интенсивности окислительного стресса и вторичной эндогенной интоксикации.

Литература

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н.Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – №3. – С. 124-128.
2. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-16.
3. Воронкова О.В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии / О.В.Воронкова, В.А. Сеницына // Вестник РТМУ. – 2005. – №31421. – С. 159-160.
4. Тюлькова Т. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е.Тюлькова, Ю.П.Чугаев, Э.А.Кашуба // Пробл. туберкулеза. – 2008. – №11. – С. 48-54.
5. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) / Е. . Чернушенко, Р.Г. Процюк // Укр.пульмонол. журн. – 2010. – №4. – С. 53-58.

6. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II)/ Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк //Укр.пульмонол. журн. – 2011. – №1. – С. 29-32.

7. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы)/ Ю.И.Губский [и др.] // Пробл. токсикоза. – 2005. – №3. – С. 20-27.

8. Громашевська Л.Л. «Середні молекули» як один із показників «метаболічної інтоксикації» в організмі / Л.Л. Громашевська // Лаб. діагностика. – 2000. – №1. – С. 11-16.

9. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №3. – С. 3-8.