

ТУБЕРКУЛЕЗ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Обзор включает 3 раздела. В первом разделе приведены современные представления о путях транспорта липидов в организме человека, о структурных и функциональных особенностях различных классов липопротеинов и об их роли в реализации адаптивных и патологических процессов. Второй раздел включает современные данные о роли холестерина и в меньшей степени других липидов в персистенции и репликации микобактерий туберкулеза в организме человека. В третьем разделе представлена панорама разноплановых исследований обмена липидов при туберкулезе у человека и экспериментальных животных, проводимых во второй половине XX в.

Ключевые слова: туберкулез, липидный обмен, холестерин, триглицериды, липопротеины.

TUBERCULOSIS AND LIPID EXCHANGE

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The review includes 3 parts. The first part describes the current understanding of the ways of lipid transportation in the human body, structural and functional specific features of various classes of lipoproteins and their role in the adaptation and pathology development. The second part includes the current data about the role of cholesterol and other lipids to the less degree in persistence and replication of tuberculous mycobacteria in the human body. The third part presents the view of various studies of lipid metabolism in case tuberculosis in humans and guinea pigs, conducted in the second half of the 20th cent.

Key words: tuberculosis, lipid metabolism, cholesterol, triglycerides, lipoproteins.

Сокращения: АОЗ – антиоксидантная защита; апо А-1 – аполипопротеин А-1; апо В-100 – аполипопротеин В-100; апо Е – аполипопротеин Е; АФК – активированные формы кислорода; ЖК – жирные кислоты; ЛП – липопротеины; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛТ – лейкотриены; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; МБТ – микобактерии туберкулеза; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; ОЛ – общие липиды; ПГ – простагландины; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РИА – реактивные интермедиаты азота; РОФ – реактанты острой фазы воспаления; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; СФ – сфингомиелин; ТГ – триглицериды; Тх – тромбоксан; ФА₂ – фосфолипаза А₂; ФЛ – фосфолипиды; ФХ – фосфатидилхолин; ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ЭФ – фосфатидилэтаноламин; ЭХС – эфиры холестерина; NO – оксид азота; SAA – сывороточный амилоидный белок А; α-ЛП – α-липопротеины; β-ЛП – β-липопротеины.

Некоторые аспекты физиологии липидного обмена

Липиды – это ЖК и все соединения, содержащие ЖК (ТГ, ФЛ, ЭХС). Свободный ХС (одноатомный спирт) не содержит ЖК, но легко вступает с ними в реакции эстерификации и обладает близкими для всей группы липидов физико-химическими

свойствами. Липиды делятся на полярные (ФЛ, ХС, диглицериды) и неполярные (ТГ, ЭХС). Те и другие в разной степени гидрофобны (больше – неполярные) и транспортируются в крови в составе ЛП.

В состав ЛП входят ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, переносчиками липидов (преимущественно ТГ) из кишечника к печени являются ХМ. Каждая частица ЛП содержит одну молекулу белка (апо-белок) и переменное количество липидов, которые она способна присоединять и отдавать (белок является неотъемлемой частью молекулы ЛП). Для каждого вида ЛП характерен свой, формирующий ее апо-белок. Для ЛПВП это апо А-1, для ЛПНП – апо В-100, для ЛПОНП – апо В-100 и апо Е, для ХМ – апо В-48 и апо А-1. Апо-белки А-1, В-100, В-48 связывают липиды, а апо-Е – векторный белок, который образует комплексный лиганд с апо В-100 (апо Е/апо В-100), связываемый рецепторами инсулинзависимых клеток [7, 19].

Апо А-1 связывает только полярные липиды (ФЛ, ХС, диглицериды), апо В-100 связывает все варианты липидов. Акцептором НЭЖК, высвобождаемых в кровь при внутрисосудистом липолизе ТГ, транспортируемых в составе перегруженных липидами ЛПОНП, является альбумин. Липолиз ТГ реализуется под влиянием ЛПЛ, синтезируемой и высвобождаемой в кровь сосудистым эндотелием [23].

ХМ, формирующиеся в энтероцитах кишечника, связывают при посредстве синтезируемых там же апо-белков В-48 и А-1 преимущественно ТГ, но также поступающий с пищей ХС, и транспортируют их в гепатоциты, где из них образуются ЛПОНП. Последние служат основными транспортерами

ТГ, содержащих насыщенную (пальмитиновую) и мононенасыщенную (олеиновую) ЖК – главные энергетические субстраты для инсулинзависимых клеток (миоциты, кардиомиоциты, адипоциты). Эти клетки поглощают ЛПОНП посредством апо Е/апо В-100-рецепторного эндоцитоза. В норме ЛПОНП циркулируют в крови только в период постпрандиальной гиперлипемии [20] и служат источником энергетических ресурсов преимущественно для адипоцитов. Другие инсулинзависимые клетки обеспечиваются энергетическим материалом за счет ЛПНП при посредстве апо В-100-рецепторного эндоцитоза [21].

Если в миоцитах и кардиомиоцитах ТГ, доставляемые к ним в составе ЛПНП, используются как источник энергии для жизнеобеспечения (через процесс β -окисления в митохондриях с конечным итогом в виде синтеза АТФ), то в адипоцитах при поступлении в них ТГ, доставляемых преимущественно в составе ЛПОНП, под влиянием инсулина тормозится процесс липолиза и β -окисления ЖК и происходит запасание энергетических ресурсов организма – ТГ в виде жировых капель в протоплазме адипоцитов. В этих жировых каплях осуществляется также синтез ЖК и ТГ *de novo* из ацетата – продукта окисления глюкозы – и локально синтезируется ХС [22]. Инсулин индуцирует выставление на поверхность всех инсулинзависимых клеток глюкозных транспортеров 4, служащих рецепторами для связывания глюкозы с ее последующим окислением в митохондриях и наработкой АТФ. Таким образом инсулин способствует сохранению и накоплению в организме энергии в специализированном жировом депо [11, 18, 25].

Диеновые и триеновые эссенциальные ЖК (линолевая и линоленовая), поступающие в организм только с пищей (в отличие от насыщенных и моноеновых, синтезируемых в организме из ацетата), транспортируются также в составе ТГ, но используются клетками в качестве пластического материала при синтезе ФЛ (преимущественно ФХ), являющихся главным компонентом клеточных мембран. Поступление этих ЖК в клетку не является рецепторно-опосредованным процессом, а происходит пассивно как результат переэстерификации между мембранными ФЛ и входящими с ними в контакт ТГ [24].

Полиненасыщенные эссенциальные ЖК, поступающие в организм с растительной пищей и рыбными продуктами, не образуют эфирных связей с глицерином, эстерифицируются только с ХС и в составе образующихся при этом ЭХС доставляются в клетки, где используются при синтезе ПГ, ЛТ и Тх [10, 21, 24].

Пути поступления в клетки липидов, транспортируемых в составе различных ЛП, принципиально различны, поскольку опосредуются специфическими для апо-белков каждого вида ЛП поверхностными рецепторами, обеспечивая апо В-100-, апо Е/апо В-100- и апо А-1-рецептор-

ный эндоцитоз [20]. При этом ЛПНП и ЛПОНП, принципиально являясь транспортерами одного и того же энергетического субстрата (пальмитиновые и олеиновые ТГ), представляют собой две самостоятельные функциональные системы: ЛПОНП обеспечивают накопление энергии в адипоцитах, ЛПНП – энергетическое обеспечение работающих клеток организма [18].

Полиненасыщенные ЖК (в том числе арахидоновая и эйкозапентаеновая) в силу своей длинноцепочечной структуры и большого количества двойных связей не вступают в реакцию эстерификации с трехатомным спиртом глицерином и не входят в состав ТГ. Они способны встраиваться в ФЛ в положении sn-2, но главным образом эстерифицируются с ХС, образуя ЭХС, и в такой форме транспортируются в организме в составе ЛП. Таким образом, ХС служит для полиненасыщенных ЖК упаковочным материалом [21].

ХС необходим для формирования всех классов ЛП, поскольку центральное липидное ядро в них составляют полностью гидрофобные неполярные ТГ, стабилизируемые в водной среде тонким монослоем – пленкой из полярных липидов, относительно гидрофильных (ФЛ и неэстерифицированный ХС). Соотношение ФЛ/ХС в этом монослое может варьировать от 10 : 4 до 10 : 8. При этом чем выше данное соотношение, тем устойчивее в водной среде молекула ЛП. Обычно соотношение ФЛ/ХС в монослое, покрывающем поверхность частиц ЛП, примерно аналогично таковому в наружном монослое клеточных мембран [20, 21].

ХС, используемый для стабилизации частиц ЛП, синтезируется в печени (где эти частицы формируются). Интенсивность его печеночного синтеза прямо связана с уровнем липемии, который в значительной мере зависит от количества жиров и углеводов в пище. Помимо пищевого жира, значительным источником ТГ в организме может стать их синтез в адипоцитах *de novo* из ацетата, образующегося в процессе окисления глюкозы. Индуктором этого процесса, как уже указывалось, является инсулин [20, 25].

По отношению к ХС ЛП не выполняют целенаправленной транспортной функции доставки к клеткам, поскольку все клетки организма способны синтезировать ХС в пределах своих потребностей и в поступлении его не нуждаются. ХС синтезируется в клетках как компонент их мембран, в которых соотношение ФЛ/ХС определяет состояние их проницаемости и микровязкости. Клетки нуждаются не в поступлении, а, напротив, в удалении синтезированного в них и отработанного ХС, а также ХС, поглощенного в виде ЭХС при рецепторно-обусловленном эндоцитозе.

ЛПНП и ЛПОНП. После внутриклеточного гидролиза ЭХС клетки используют высвобождаемые ЖК, но должны избавиться от балласта в виде ХС, который они выбрасывают во внешнюю среду.

Функцию эвакуации выполняют ЛПВП, в которых апо А-1 во взаимодействии с ФЛ связывает свободный ХС и транспортирует его в печень как исходный материал для синтеза желчных кислот и в эндокринные органы, где он используется при синтезе стероидных гормонов [17]. Таким образом, ХС в составе ЛПНП и ЛПОНП – это ХС, находящийся на пути в клетки, а ХС в составе ЛПВП – уже «отработанный» и элиминированный из клеток. Емкость ЛПВП, способных отвезти ХС от клеток, определяется синтезом апо А-1, который относится к негативным РОФ. Соответственно, имеются данные, что ХС-ЛПВП находится в обратной корреляционной зависимости с показателями РОФ [27]. ЛПВП выполняют в организме антиатерогенную функцию путем реверсного транспорта ХС из стенок сосудов. Эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы к апо А-1 и ЛПВП. Эти рецепторы обеспечивают интернализацию и трансцитоз ЛПВП и служат транслятором сигналов, индуцирующих в клетках эндотелия синтез NO и простагличина и выход ХС из клеток. ЛПВП играют важную (ключевую) роль в сохранении функции эндотелия и защите его морфологической целостности, поскольку через свои специфические рецепторы передают сигналы противовоспалительной, антиоксидантной, антипротеолитической и антиапоптотической направленности. Степень реализации этих защитных эффектов прямо связана с выходом из клеток ХС [27, 42].

Роль липидов в персистенции и репликации МБТ в организме хозяина

В течение последних 10-15 лет возродился интерес к роли липидов в судьбе МБТ и формировании туберкулезных изменений в легких у экспериментальных животных и человека. Этот вопрос ввиду липидной природы оболочки МБТ привлекал большое внимание в доантибактериальный период. В то время в результате серьезных исследований с использованием морфологических, гистохимических и биохимических методов было установлено, что в очаге туберкулезного воспаления происходит разрушение тканевого липопротеидного комплекса. При этом белок денатурируется, а ФЛ распадаются и высвобождаемая фосфорная кислота частично уносится с током крови, частично образует фосфорнокислый кальций, пропитывающий некротизированный субстрат, в котором остается ХС. Высвобождаемые из ФЛ ЖК образуют с ним ЭХС и эстерифицируются с глицерином, образуя ТГ. Таким образом, очаг творожистого некроза формируется ХС, его эфирами и ТГ, пропитанными солями кальция [1, 15].

С появлением антибактериальной терапии интерес к этим исследованиям, казалось, утратил актуальность. Однако в последние годы в связи с возникновением фактора МЛУ и ШЛУ МБТ, резко ограничившего эффективность специфического

лечения, вопрос о механизмах взаимоотношений МБТ с антимикробными системами организма хозяина вновь стал привлекать большое внимание, в частности как путь поиска подходов к возможности создания принципиально новых лекарственных препаратов. При этом участие липидов в эволюции туберкулезного очага вновь оказалось в центре внимания.

Установлено, что при попадании МБТ в организм человека первоначальный иммунный ответ после распознавания патогена toll-рецепторами реализуется как фагоцитоз МБТ макрофагами с мобилизацией в последних таких первичных антимикробных механизмов, как «взрывное образование» АФК и РИА, способных обеспечить киллинг МБТ. В свою очередь, МБТ генерируют и высвобождают в свое микроокружение (т. е. внутриклеточную среду) комплекс ферментов, под влиянием которых запускается начальный этап деградации присутствующего в клетке ХС. Продукты деградации ХС оказывают подавляющее действие на выработку АФК и РИА и таким образом ослабляют бактерицидную активность макрофагов [30].

Влияние фагоцитированных МБТ на метаболический и функциональный статус макрофагов хозяина осуществляется через липид-чувствительные ядерные рецепторы макрофагов, являющиеся сенсорами для миколовых (жирных) кислот, которыми богата клеточная оболочка МБТ. Липид-чувствительные ядерные рецепторы макрофагов участвуют в дифференцировке и липидном метаболизме клеток врожденного иммунитета, к которым относятся макрофаги. При посредничестве этих рецепторов в макрофагах активируется продукция АФК и РИА, происходит биогенез фаголизосом, модулируется гибель фагоцитов через апоптоз и аутофагию, стимулируется дифференцировка в пенные клетки. Пенные клетки – оптимальная среда для персистенции и репликации МБТ, протоплазма их содержит в виде капель большое количество липидов (ХС, ЭХС, ТГ), служащих нутриентами для МБТ в качестве источника углерода и энергообеспечения. Липиды пенных клеток синтезируются в последних *de novo* и поступают извне в процессе поглощения макрофагами окисленных ЛПНП при посредстве поверхностных scavenger – рецепторов, экспрессию которых индуцируют МБТ. В ходе развития локального туберкулезного процесса определяющая роль принадлежит возросшему поглощению инфицированными макрофагами ЛПНП при одновременном биогенезе в них липидов *de novo*. Далее происходят трансформация макрофагов в пенные клетки, окисление в них липидов и последующая массивная гибель пенных клеток с формированием творожистого некроза (казеоза), основным компонентом которого становятся напавшие клетки липиды [32].

Состояние липидного обмена у больных туберкулезом с давних времен рассматривали как важный

компонент иммунобиологического состояния организма, хотя оценка характера этих связей с течением времени претерпела кардинальные изменения. Сегодня подавляющее большинство исследователей рассматривают ХС в биологических средах организма хозяина как фактор, способствующий персистенции и репликации МБТ. В эксперименте на мышах было показано, что экспериментальная гиперхолестеринемия снижала у животных первичный адаптивный иммунный ответ по отношению к МБТ. В условиях заражения это проявлялось разлитым воспалением, множественными участками некроза в тканях, бурным размножением бактериальной популяции и сокращением сроков выживания животных. Авторы полагают, что при экспериментальной инфекции ХС в среде обитания МБТ использовался в качестве нутриента [34].

Аналогичные данные получили в эксперименте на морских свинках, у которых высокое содержание ХС в рационе сопровождалось значительным увеличением бактериальной популяции в легких инфицированных МБТ животных [37].

ХС, присутствующий в качестве структурного компонента в клеточных мембранах хозяина, участвует в проникновении МБТ в клетку. В самой клетке МБТ поглощают ХС из микроокружения, разрушают его и используют образующиеся метаболиты в качестве источника углерода и энергообеспечения. Продукты метаболизма ХС участвуют в формировании липидного фактора вирулентности МБТ. Метаболизм ХС особенно важен для МБТ в латентную фазу инфекции. Ввиду уже доказанной важной роли ХС в жизненном цикле МБТ высказываются предположения, что изученные этапы внутриклеточной деградации ХС в МБТ могут быть использованы в качестве мишеней при создании принципиально новых лекарственных препаратов для борьбы с МЛУ и ШЛУ МБТ [37].

Тезис о том, что в процессе инфекции МБТ импортируют и метаболизируют ХС хозяина, поддерживается рядом исследователей. Возможность длительного персистирования МБТ связана именно с их способностью использовать доступные нутриенты из организма хозяина. Прежде всего это касается липидов, содержание которых в туберкулезной грануле (пенистых клетках) очень высоко, а в казеозе составляет основную часть его субстрата. Использование липидов туберкулезной гранулемы, в частности казеоза, обеспечивается в МБТ посредством специализированных метаболических путей, причем среди всех липидов доминирующее значение для персистирования МБТ имеет именно ХС [41, 43].

В последние годы по поводу взаимоотношений липидного обмена в организме хозяина и МБТ сложилась четкая концепция. Суть ее сводится к тому, что внедрение МБТ нарушает внутреннюю среду участвующих в построении гранулемы макрофагов, в них возникает дисрегуляция процессов синтеза,

поглощения и секвестрации липидов, в результате чего содержание липидов в туберкулезной грануле намного превышает таковое в интактной легочной ткани. Макрофаги, в которых происходит накопление липидов, трансформируются в пенистые клетки, что становится результатом дисбаланса между поглощением и выбросом ЛПНП с участием разных рецепторных механизмов. При этом ХС, высвобождаемый в макрофагах из ЛПНП, используется МБТ как источник углерода и энергии, что обеспечивает их персистенцию в латентную фазу инфекции. Имеются данные, что метаболизм липидов в МБТ – решающий фактор в формировании их вирулентности. При активизации инфекции перегруженные липидами клетки гибнут, содержащиеся в них липиды превращаются в казеоз, последний разжижается, нарушается целостность клеточных структур и происходит распространение инфекции [44]. Установлено, что при выраженном дисбалансе в системе ПОЛ – АОЗ в организме хозяина образуется избыток окисленных ЛПНП, которые оказывают наиболее выраженный усиливающий эффект на персистенцию МБТ в макрофагах [35].

Исследование казеоза обнаружило в нем непропорционально высокий процент содержания белков, вовлеченных в метаболизм липидов (адиополин, ацил-КоА-синтетаза, сапозин С), а также ХС, ЭХС и ТГ. Упомянутые белки играют ключевую роль во внутриклеточном процессинге и секвестрации липидов. Они необходимы для образования липидных капель в пенистых клетках, стимулируют синтез длинноцепочечных ЖК, их инкорпорацию в ТГ и ингибируют их β -окисление. Накопление этих белков сочетается с секвестрацией липидов и образованием пенистых клеток. Индуктором этого процесса является липид клеточной стенки МБТ – трехалоза-димиколат. Последняя служит непосредственным пусковым фактором для формирования туберкулезной гранулемы [29].

Поглощение ХС инфицированными макрофагами осуществляется в составе ЛПНП. Противоположную функцию – реверсный транспорт ХС с отвозом его в печень и эндокринные органы – осуществляют ЛПВП, уровень которых при ССВО любой природы принципиально снижается как результат редуцированного синтеза апо А-1. В этих условиях апо А-1 в составе ЛПВП замещает острофазный протеин SAA. В результате этой замены транспортные для ХС функции ЛПВП также изменяются, хотя в литературе нет четкого мнения о позитивной либо негативной роли замены белкового носителя [33]. Возможно, это просто компенсаторная реакция, эффективность которой до сих пор не оценивали.

Многочисленные данные о стимулирующей роли ХС в персистенции и репликации МБТ привели к мысли о возможности использовать статины в качестве специфического средства борьбы с туберкулезной инфекцией. Эксперименты были проведены на мышах *in vivo* и *in vitro*. Исходный

посыл заключался в том, что угнетение синтеза ХС в макрофагах хозяина снижает резерв главного нутриента для внедрившихся в клетки МБТ, а подавление синтеза ХС в клеточной стенке самих МБТ повышает ее проницаемость для лекарственных препаратов (в проведенном эксперименте – для рифампицина). В данном эксперименте использовали аторвастатин и симвастатин. В экспериментах *in vitro* оба статина обнаруживали бактерицидный эффект, а *in vivo* значительно повышали лечебный эффект рифампицина. Авторы пришли к заключению о целесообразности использования статинов в комплексной химиотерапии туберкулеза [31].

Состояние липидного обмена у больных туберкулезом легких

Состояние липидного обмена при туберкулезе легких издавна привлекало к себе внимание. В первой половине XX в. (доантибактериальный период) предполагалось, что кислотоустойчивая оболочка МБТ в условиях макроорганизма может быть разрушена посредством липолитического механизма [12, 14, 28, 39, 40], а сами липиды и особенно липоиды (ФЛ, ХС) являются важными эффекторами в процессах иммунобиологической защиты организма от туберкулезной инфекции [8, 13, 26, 36]. С появлением специфической антибактериальной терапии изменилось само течение туберкулезного процесса, возник позитивный патоморфоз, остропрогрессирующее течение туберкулеза (скоротечная чахотка) сменилось длительным, относительно благоприятным волнообразным течением с изменением иммунобиологического фона организма. Одновременно совершенствовалась лабораторная техника, позволившая, с одной стороны, на новом, более высоком уровне осознать суть метаболических процессов (в том числе процессов липидного обмена), протекающих в организме человека в условиях нормы и патологии, а с другой – понять механизмы персистирования и гибели МБТ в организме больного.

Состоянию липидного обмена у больных туберкулезом легких на протяжении 60-90-х годов прошлого века в нашей стране было посвящено 7 фундаментальных работ, выводы которых последовательно усложнялись вместе с достижениями теоретической биохимии и лабораторной техники.

Первым исследованием в этом ряду была работа Г. О. Каминской (1965) [5], в которой, наряду с традиционными показателями (ОЛ, ХС, ФЛ, липолитическая активность сыворотки), впервые во фтизиатрии были исследованы ЛП при помощи только появившегося тогда метода электрофореза на бумаге. Метод давал возможность вычленить α -ЛП (по сегодняшней номенклатуре – ЛПВП) и β -ЛП (ЛПНП + ЛПОНП). В отличие от работ предыдущего периода, в этой работе было установлено, что при прогрессирующем течении туберкулеза в организме страдает не воспроизводство ХС,

а синтез ФЛ с патологическим снижением отношения ФЛ/ХС, отражающим падение биологической активности и устойчивости липидов в водной среде и косвенно – аналогичные изменения в структуре клеточных мембран. Во взаимосвязи со снижением показателя ФЛ/ХС находилось изменение соотношений между фракциями ЛП с тенденцией к относительному снижению α -ЛП, богатых ФЛ, и росту β -ЛП, нагруженных в большей степени ХС. Изменения эти обнаруживали связь с гипофункцией коры надпочечников, выявлялись преимущественно при длительном течении заболевания и нивелировались в условиях хирургического стресса или при гормонотерапии кортикостероидами. Всем этим сдвигам сопутствовало значительное снижение неспецифической липолитической активности сыворотки крови.

Следующее развернутое исследование липидного обмена у больных туберкулезом легких появилось спустя 5 лет (Г. Д. Гридина, 1970) [2]. В данной работе был значительно расширен спектр изучавшихся показателей как за счет непосредственно компонентов обмена липидов, так и маркеров, характеризующих влияние отдельных гормонов и состояние печени. Среди компонентов липидного обмена в спектр изученных показателей вошло не только относительное (процентное), но и абсолютное (количественное) содержание β -ЛП, концентрация НЭЖК, абсолютные значения свободного и эстерифицированного ХС и активность сывороточной ЛПЛ, кофактором которой является гепарин. Среди гормональных факторов учитывали уровни кортикостерона и катехоламинов. Как и в предыдущем исследовании, в данной работе установлено, что сдвиги в показателях липидного обмена у больных туберкулезом легких неоднозначны и зависимы от фазы процесса. Наиболее частым вариантом дислипидемии явился абсолютный рост уровня β -ЛП, сочетающийся с нарастанием концентраций общего и свободного ХС и ФЛ при снижении НЭЖК. Изменения эти четко коррелировали с уменьшением активности ЛПЛ и концентрации плазменного гепарина, но лишь частично нивелировались при внутривенной инфузии гепарина. Таким образом, одну из центральных позиций в нарушениях липидного обмена у больных туберкулезом легких автор приписывала снижению специфической липолитической активности сыворотки крови (ЛПЛ) при одновременном абсолютном и относительном нарастании перегруженных гидрофобными липидами и менее устойчивых в водной среде β -ЛП. Отчетливое влияние на развитие дислипидемии у больных туберкулезом легких оказывали дисгормональные нарушения и патология печени любой природы.

Выполненная в 1977 г. работа Л. И. Коломенской [9] была посвящена преимущественно роли сопутствующей патологии печени в возникновении патологических сдвигов со стороны липидного обмена у больных туберкулезом легких. В данной работе

были подтверждены установленные ранее факты о существенном снижении у больных туберкулезом циркулирующих ФЛ при относительно стабильном уровне общего ХС и о зависимости соотношений α -ЛП и β -ЛП от глюкокортикоидной функции надпочечников. Вместе с тем, в отличие от данных Г. Д. Гридиной, в данной работе в качестве характерного явления у больных туберкулезом легких (без самостоятельной сопутствующей патологии печени) отмечалось снижение абсолютного количественного содержания β -ЛП. В качестве характерного сдвига у больных туберкулезом легких автор отметила резкое снижение степени эстерификации ХС, что вместе с уменьшением соотношения ФЛ/ХС является негативным (атерогенным) фактором в течении процессов липидного обмена. Сопоставляя данные сравнительного исследования, проведенного одновременно у больных туберкулезом легких с наличием и отсутствием самостоятельной сопутствующей патологии печени, автор пришла к основному выводу, что даже при отсутствии самостоятельной (нозологической) сопутствующей патологии печени возникновение неблагоприятных сдвигов со стороны липидного обмена у больных туберкулезом легких обусловлено нарушениями состояния печени, носящими реактивный характер в условиях специфической интоксикации и активного воспаления. Присоединение самостоятельной патологии печени эти сдвиги усугубляет и придает им устойчивый характер.

Спустя еще 5 лет, в 1982 г., Г. Л. Гуревичем [4] было проведено исследование, отличавшееся от всех предыдущих более продвинутой методическим уровнем с использованием тонкослойной хроматографии на силикагеле, газофазной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле и потенциометрического титрования с охватом очень большого количества параметров, включая спектр НЭЖК, фракций эфиров ХС и ФЛ, фракционный состав ЛП, общую липолитическую активность сыворотки и активность ЛПЛ. По данным автора, для всех больных впервые выявленным туберкулезом легких характерными оказались гипертриглицеридемия, снижение липолитической активности сыворотки, нарушение фракционного состава ЛП с относительным снижением α -ЛП и ростом пре- β -ЛП (ЛПОНП), снижение уровня линолевой (диеновой) ЖК при росте насыщенной (пальмитиновой) и моноеновой (олеиновой) ЖК. При остром экссудативном характере процесса к этим общим сдвигам добавлялись выраженное угнетение активности ЛПЛ, снижение уровней ЭХС, ФЛ и ганглиозидов. Автором в условиях клиники было показано благоприятное влияние гепаринотерапии на все нарушенные параметры липидного обмена и прежде всего на исходно сниженную активность ЛПЛ, значения которой рекомендовалось использовать в качестве критерия при решении вопроса о целесообразности назначения гепарина.

Характер изменений липидного обмена, выявленных во всех вышеупомянутых работах, не соответствовал сложившимся ранее представлениям о тормозящем влиянии туберкулеза на развитие атеросклероза. Напротив, перераспределение фракций ЛП в сторону преобладания атерогенных β -ЛП, снижение уровня ФЛ и соотношения ФЛ/ХС, угнетение эстерификации ХС – скорее все эти сдвиги могли создавать предпосылки для развития и прогрессирования атеросклероза. Поэтому естественным стало проведение в 1988 г. исследования М. С. Грозовской «Биохимические факторы атерогенеза при сочетании атеросклероза и туберкулеза» [3]. Работа носила экспериментальный характер и была выполнена на кроликах, разделенных на группы, с моделированием липоидоза, туберкулеза и сочетанной патологии. На этапах развития каждого из вариантов патологии в сыворотке крови определяли ОЛ, общий, свободный и эфирносвязанный ХС, общие ФЛ и их фракционный состав, ТГ, атерогенные (апо-В) и антиатерогенные (апо-А) ЛП, свободный и эфирносвязанный ХС в составе тех и других. Широко использовали метод тонкослойной хроматографии. Одновременно предметом исследования являлись показатели системы ПОЛ – АОЗ и гормональный профиль организма.

Обнаружили, что развитие липоидоза и туберкулеза у кроликов сопровождалось по существу однотипными изменениями, которые достигали максимума при сочетанной патологии. Сводились они к нарастанию общего ХС в крови с перераспределением его между фракциями ЛП: долевого снижению α -ХС в общем пуле ХС и нарастанию ХС в атерогенных ЛП при значительном нарастании холестерина коэффицента атерогенности (ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП). В отличие от липоидоза (атеросклероза), ХС в ЛПНП при туберкулезе был представлен в основном не эстерифицированной, а свободной фракцией, что, очевидно, было следствием угнетения эстерификации ХС при туберкулезной инфекции. То обстоятельство, что атерогенные сдвиги липидного обмена при сочетанной патологии количественно превышали таковые при изолированном липоидозе, свидетельствовало, что туберкулез не только не препятствует развитию атеросклероза, но усугубляет его проявления. Как и в работах, выполненных на клиническом материале, было установлено, что сдвиги в состоянии липидного обмена при экспериментальном туберкулезе развиваются на фоне полигормональных нарушений, захватывающих гипоталамо-надпочечниковую систему, систему тиреоидных гормонов, соматотропин и инсулин, а также декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ.

Основные идеи данного, в известной мере поискового, исследования были широко развернуты в докторской диссертации В. С. Камышникова «Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии» (1990) [6]. Работа была

выполнена на большом экспериментальном и клиническом материале. В эксперименте на кроликах моделировали липоидоз, туберкулез, неспецифическую пневмонию и сочетание двух последних вариантов патологии с липоидозом. Клинический раздел работы охватывал очень большой массив пациентов с впервые выявленным и хроническим туберкулезом органов дыхания, пневмонией, разными вариантами бронхитов и саркоидозом. В круг исследованных параметров входили фракционный состав ЛП, изученный с помощью метода диск-электрофореза в ПААГ, что позволило внутри группы α -ЛП выделить 3 подфракции; общий, свободный и эстерифицированный ХС; общие ФЛ и их фракционный состав; ТГ и ОЛ. Объектами исследования, помимо плазмы крови, служили эритроциты, легочный сурфактант, ткани печени и селезенки, стенка аорты. Параллельно изучали гормональный профиль организма и состояние системы ПОЛ – АОЗ.

Принципиально данные, полученные в этом очень объемном исследовании, повторяли результаты предыдущих работ. Установлено взаимно потенцирующее влияние липоидоза и воспалительных процессов в бронхолегочной системе (как туберкулезной, так и неспецифической природы). В эксперименте на кроликах показано, что при сочетании туберкулеза и неспецифических воспалительных процессов с липоидозом более значительно изменяется фракционный состав ЛП в виде снижения антиатерогенных α -(апо-А)-ЛП (особенно ЛПВП₂) и нарастания процентного содержания атерогенных апоВ-ЛП (ЛПНП и ЛПОНП). Изменяются соотношения во фракционном составе ХС в виде снижения ЭХС при нарастании свободного ХС. При этом снижается загруженность холестерином ЛПВП и нарастает его содержание в ЛПНП. Изменениям этим сопутствовало патологическое нарастание соотношения ХС/ФЛ как за счет роста первого, так и снижения вторых, а в составе ФЛ эритроцитарных мембран начинали преобладать трудно окисляемые, с высокой степенью насыщенности варианты (лизолецитин, сфингомиелин) за счет уменьшения легко окисляемых ФЛ (кефалинов). Сдвиги эти обнаруживали взаимосвязь с декомпенсацией в системе ПОЛ – АОЗ.

Изменения липидного обмена у больных туберкулезом (и со всеми вариантами неспецифической воспалительной патологии легких) повторяли изменения, выявленные в эксперименте. У пациентов всех категорий обнаружили атерогенные сдвиги в липопротеиновом спектре плазмы крови в виде снижения ЛПВП (за счет ЛПВП₂) при увеличении ЛПОНП (и отсутствии изменений со стороны ЛПНП). Этому сопутствовали нарушения распределения во всех фракциях общего, свободного и эфирносвязанного ХС вследствие подавления его эстерификации. Все эти сдвиги у больных людей (как и у экспериментальных животных) возникали на фоне декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и вы-

раженных дисгормональных нарушений. Распад легочной ткани и тяжелая интоксикация у больных туберкулезом легких уменьшали выраженность атерогенных сдвигов в липопротеиновом спектре плазмы. Автор считал, что однотипность нарушений в липидно-липопротеиновом обмене при легочной патологии и атеросклерозе свидетельствует об атерогенном характере метаболических сдвигов при легочной патологии. Отсутствие принципиальных различий в показателях липидного обмена при туберкулезе и разных вариантах неспецифической воспалительной легочной патологии привело автора к мысли, что эти метаболические изменения не связаны с этиологией процесса, а обусловлены нарушениями нереспираторной функции легких.

В 1992 г. было завершено еще одно фундаментальное исследование М. Д. Сафарян «Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии» [16]. Если в предыдущих двух исследованиях в центре внимания находились обмен ХС, его распределение и атерогенный эффект возникающих изменений, то в данной работе акцент был сделан на состоянии фосфолипидного звена липидного обмена, на угнетение которого имелись указания в более ранних работах. В экспериментальном разделе данного исследования, выполненном на зараженных туберкулезом морских свинок, было установлено, что развитию туберкулезного процесса сопутствует угнетение активности ферментов, обеспечивающих синтез ФЛ, уменьшение общего количества ФЛ в тканях и крови и изменение их фракционного состава за счет снижения метаболически активных соединений при нарастании окисленных и метаболически инертных фракций. Также установлено, что все выявленные изменения в гомогенатах легких и мембранах эритроцитов принципиально совпадают, т. е. носят не локальный, а системный характер при данной патологии и отражают глубокие структурно-функциональные повреждения клеточных мембран, в построении которых фосфолипидам принадлежит детерминирующая роль. Изменения эти индуцированы активацией процессов ПОЛ при недостаточности АОЗ и сопровождаются активацией фосфолипазы A_2 – фермента, разрушающего структурные фосфолипиды. Обусловленные нарушением фосфолипидного состава изменения клеточных мембран приводят к снижению активности мембранных АТФ-аз, обеспечивающих постоянство ионного состава внутренних сред организма, т. е. в широком плане – состояние гомеостаза. Одновременное обеднение тканей нуклеиновыми кислотами, необходимыми в процессах синтеза белка и иммуногенеза, становится тормозом на пути защитных и репаративных процессов. Химиотерапия тремя АБП (S, H, R), в принципе дающая лишь временный эффект у морских свинок, приводила к частичному уменьшению всех выяв-

ленных метаболических отклонений, не достигавшему полной нормализации показателей. Дополнительный благоприятный эффект на состояние липидного и нуклеинового обмена у леченных животных оказывало раздельное присоединение к химиотерапии двух антиоксидантов (α -токоферола и аскорбиновой кислоты) и нуклеината натрия. Наилучший эффект был получен при включении в комплексное лечение одновременно всех трех препаратов, что сопровождалось удлинением срока жизни животных, меньшим индексом поражения, более значительной прибавкой массы тела. Эти данные свидетельствовали, что одновременная коррекция пускового фактора метаболических сдвигов – некомпенсированного нарастания пероксидации липидов – и возмещение дефицита нуклеиновых кислот опосредованно, через улучшение метаболических процессов, повышали эффективность специфической химиотерапии.

Эксперимент послужил прологом к клиническому разделу работы, где тот же комплекс исследований осуществлен до и в процессе лечения у больных туберкулезом легких с использованием в качестве объектов исследования плазмы крови и мембран эритроцитов. Полученные результаты, по существу, повторяли данные эксперимента. У больных туберкулезом выявлялось значительное снижение суммарного уровня ФЛ в эритроцитарных мембранах с патологическими сдвигами в их фракционном составе в виде снижения нейтральных (ФХ, ЭФ) и увеличения кислых ФЛ (ЛФХ, СФ) при нарастании активности мембранолитического фермента FA_2 . Изменения эти обуславливали снижение активности мембранных АТФ-аз, находились в прямой зависимости от степени декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и сочетались с выходом в кровь из тканей повышенных количеств нуклеиновых кислот. Выраженность всех метаболических сдвигов прямо зависела от тяжести специфического процесса, оцениваемой по степени интоксикации, наличию бактериовыделения и полостей распада в легочной ткани, вариантам течения. В процессе специфической химиотерапии выявленные метаболические сдвиги уходили медленно и не всегда полностью. Включение в комплексную химиотерапию комбинации патогенетических средств (двух антиоксидантов и нуклеината натрия) повышало эффективность специфического лечения, что документировалось сокращением сроков всех параметров контроля (исчезновения интоксикации, прекращения бактериовыделения, закрытия полостей деструкции, общей продолжительности стационарного лечения). Этому позитивному клиническому эффекту сопутствовала ускоренная нормализация показателей фосфолипидного и нуклеинового обменов и системы ПОЛ – АОЗ. Позитивный клинический эффект от применения средств патогенетического воздействия свидетельствовал о большой роли исходных сдвигов в процессах синтеза ФЛ, балан-

са в нуклеиновом обмене и в системе ПОЛ – АОЗ при формировании и течении процесса у больных туберкулезом легких.

В зарубежной литературе в последние годы внимание исследователей фиксировалось преимущественно не на показателях липидного обмена в крови у больных туберкулезом, а на липидном метаболизме МБТ и на особенностях липидного обмена на локальном уровне в тканях и клетках пораженного органа (легкого). В одной из немногих работ, посвященных показателям липидного обмена в крови у больных туберкулезом, в качестве характерного явления отмечалось снижение ЛПВП и ТГ при отсутствии существенных сдвигов со стороны ХС и ЛПНП [38].

Обобщая приведенные данные, можно констатировать, что туберкулезу легких сопутствуют глубокие изменения липидного обмена организма, приобретающие роль самостоятельных факторов, влияющих на течение и исход процесса. Представляется, что центральным звеном этих нарушений являются угнетение и извращение синтеза ФЛ, определяющих структуру и функцию клеточных мембран и устойчивость в водной среде транспортных ЛП. При дефиците и изменении фракционного состава ФЛ страдает и то и другое.

Вторым принципиальным аспектом является нарушение нормального спектра транспортных ЛП в виде уменьшения процентного содержания апо А-ЛП, устойчивых в водной среде и обеспечивающих отток избытка ХС от клеток, и нарастание (значительное преобладание) апо В-ЛП (ЛПНП и ЛПОНП), принципиально обладающих атерогенным потенциалом. Изменениям в липопротеиновом спектре сопутствуют подавление процессов эстерификации ХС и снижение доли ЭХС в ЛПНП при увеличении в них доли свободного ХС.

Атерогенные сдвиги в липидном спектре крови неизбежно должны способствовать формированию атеросклеротических изменений, ухудшающих кровоснабжение всех жизненно важных органов и создающих предпосылки для нарушений микроциркуляции и микротромбообразования.

Выраженность нарушений в процессах фосфолипидного и холестеринового обмена отчетливо связана со степенью декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и с дисгормональными сдвигами.

Наконец, третьим кардинальным сдвигом в процессах обмена липидов у больных туберкулезом легких является снижение липолитической активности крови как за счет неспецифической липазы (предположительно печеночного происхождения), так и плазменной ЛПЛ, обеспечивающей липолиз ТГ в составе хиломикронов. Последнее обстоятельство может быть связано как с дисфункцией продуцирующего ЛПЛ эндотелия, так и со снижением плазменного уровня гепарина, служащего ее кофактором. Хотя наивные представления начала прошлого века о непосредственной роли липаз в лизисе

кислотоустойчивой оболочки МБТ на сегодня установили, тем не менее остается бесспорным факт, что активность сывороточных липолитических ферментов очень точно отражает иммунобиологический статус организма у больных туберкулезом легких. Механизм этой взаимосвязи на сегодня остается неизвестным.

На основании полученных данных авторы проведенных исследований предлагали в разное время использовать в качестве средств патогенетической терапии курсовое внутривенное введение гепарина (для нормализации активности ЛПЛ) и комбинацию из 2 антиоксидантов разного механизма действия (α -токоферола и аскорбиновой кислоты) и нуклеината натрия как фактора, стимулирующего процессы синтеза белка. В обоих случаях был отмечен позитивный эффект, который проявлялся не только в улучшении/нормализации лабораторных показателей, но и в объективных критериях эффективности лечения по показателям сроков дезинтоксикации, прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада. Эти данные служили косвенным доказательством, что выявленные у больных активным туберкулезом легких нарушения липидного обмена были не только спутниками, но и негативно действующими патогенетическими факторами туберкулезного процесса. Самостоятельный интерес представляют экспериментальные данные о положительном влиянии статинов на эффективность специфической химиотерапии у зараженных животных.

В настоящее время туберкулез претерпел отрицательный патоморфоз, течение его изменилось и, в известной мере, приблизилось к таковому в доантибактериальный период. Результаты исследований, проведенных во второй половине XX в. в условиях положительного патоморфоза, могут не вполне соответствовать реалиям сегодняшнего дня. Поэтому, учитывая уникальную роль липидного обмена как в жизненном цикле МБТ, так и в защитных реакциях макроорганизма при туберкулезной инфекции, следует признать, что изучение обмена липидов у больных туберкулезом в современных условиях остается актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

- Биркун А. А. Нарушения жирового обмена в легких при туберкулезе (патоморфологическая и гистохимическая характеристика) // Архив патологии. – 1963. – Т. 25, № 4. – С. 23-31.
- Гридина Г. Д. Некоторые механизмы нарушений липидного обмена при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1870.
- Грозовская М. С. Биохимические факторы атерогенеза при сочетании атеросклероза и туберкулеза (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 1988.
- Гуревич Г. Л. Значение исследования показателей обмена липидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1982.
- Каминская Г. О. Состояние липидного обмена у больных туберкулезом в условиях современного комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
- Камышников В. С. Особенности холестеринемии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
- Канева А. М., Потолицына Н. Н., Людина А. Ю. и др. Низкое содержание аполипопротеина Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин В / аполипопротеин А-1 у здоровых мужчин с нормолипидемией // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 12. – С. 32-36.
- Катеров В. И. К вопросу о холестериневом обмене у туберкулезных больных // Вопр. туберкулеза. – 1929. – Т. 7, № 6. – С. 641-654.
- Коломенская Л. И. Оценка некоторых показателей липидного обмена у больных туберкулезом легких с патологией печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1977.
- Коткина Т. И., Титов В. Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апо В-100 липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для выработки энергии // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 1. – С. 22-26, 39-43.
- Коткина Т. И., Титов В. Н., Пархимович Р. М. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетонные тела. Диабетическая ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 14-23.
- Метальников С. И. (1907). Цитируется по Гольденберг И. Я. Естественная резистентность к туберкулезу в эксперименте. – Харьков, 1939.
- Модель Л. М. Трофические факторы туберкулезного иммунитета // Обмен веществ при туберкулезе. – М., 1937. – С. 13-26.
- Панченко Т. П. Липолитический показатель сыворотки крови животных с разной восприимчивостью к туберкулезу // Вопр. губ. – 1927. – № 3. – С. 1-6.
- Радкевич Р. А. Изучение тканевых дистрофий при клиническом и экспериментальном туберкулезе (изменения в липоидном и водном составе тканей): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1952.
- Сафарян М. Д. Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
- Титов В. Н. Белок, переносящий эфиры холестерина, физико-химические свойства, функция, роль в патогенезе атеросклероза и основания для ингибирования // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 8. – С. 29-36.
- Титов В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий // Клини.-лаб. диагн. – 2013. – № 2. – С. 3-10.
- Титов В. Н. Инсулин: иницирование пула инсулинзависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 4. – С. 27-40.
- Титов В. Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 4-15.
- Титов В. Н. Липопротеиды как специфическая транспортная система кровотока // Вестник РАМН. – 1998. – № 4. – С. 3-7.
- Титов В. Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологическая функция трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии, функциональное различие между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами // Клини.-лаб. диагн. – 2015. – № 2. – С. 4-12.
- Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Ариповский А. В. Различные конформации Апо В-100 в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Модифицированные липопротеины и деструктивное воспаление в интиме артерий // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 27-38.
- Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Рожкова Т. А. Иной взгляд на диагностику гиперлипидемий, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов // Клини.-лаб. диагн. – 2015. – № 1. – С. 27-38.
- Титов В. Н., Рожкова Т. А., Амелюшкина В. А. Клиническая биохимия гиперлипидемии и гипергликемии, инсулин и метаболизм жирных кислот. Гипогликемическое действие гиполлипидемических препаратов // Клини.-лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 4-13.
- Чайка В. В. Содержание липидов в крови туберкулезных больных // Вопросы аллергии и иммунитета при туберкулезе: сб. трудов. – Л., 1948. – С. 288-334.
- Ahmad N. H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced

- inflammation and endothelial activation // PLOS ONE (doi: 10.1371/journal.pone.0116867 january 23.2015)
28. Davis B. D., Dubos R. J. The inhibitory effect of lipase on bacterial growth in media containing fatty acid esters // J. Bact. – 1948. – Vol. 55. – P. 11-23.
 29. Kim Mi-J., Wainwright H. C., Locketz M. et al. Ceseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated host lipid metabolism // EMBO Molecular Med. – 2010. – Vol. 2. – P. 258-274.
 30. Klink M., Brzezinska M., Szulc J. et al. Cholesterol oxidase is indispensable in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS ONE 8 (9): 73333 (doi: 10.1371/journal.pone.0073333).
 31. Lobato L. S., Rosa P. S., da Silva Ferreira J. et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, № 10. – P. 5766-5774.
 32. Mahajan S., Dkhar H. K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptor PPAR γ and TR4 for survival // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188. – P. 5593-5603.
 33. Marsche G., Frank S., Raynes J. G. et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization via scavenger receptor class B, type I // Biochem. J. – 2007. – Vol. 402. – P. 117-124.
 34. Martens G. W., Arian M. C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, № 8. – P. 3464-3472.
 35. Palanisamy G. S., Kirk N. M., Askart D. F. et al. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs // PLoS ONE. 7 (3). e 34148; doi: 10.1371/journal.pone.0034148
 36. Patnode R. A., Hudgins P. S. Effect of experimental tuberculosis on the lipids in rabbit tissues // Am. Rev. Tuberc. – 1957. – Vol. 75. – P. 83-92.
 37. Qullet H., Johnston J. B., Oritz de Montellano P. R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis* // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 19, № 11. – P. 530-539.
 38. Sahin F., Yildiz P. Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia // Arch. Med. Sci. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 656-661.
 39. Seabra P. Die Lipasekatalase // Hyg. Infekt.-Kr. – 1955. – Bd. 140. – P. 573-578.
 40. Stoll L. Zur Bedeutung der Lipase bei der Tuberkulose // Beitrage Klin. Tuberk. – 1959. – Bd. 119, № 5. – P. 5439-5445.
 41. Thomas S. T., Vander Ven B. C., Sherman D. R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyze its metabolism // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 51. – P. 43668-43678.
 42. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbose S. et al. HDL and endothelial protection // British J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 169. – P. 493-511.
 43. Vander Ven B. C., Fathey R. J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment // PLoS Pathol. – 11 (2): e 1004679; doi: 10.1371/journal.ppat.1004679.
 44. Wiperman M. F., Sampson N. S., Thomas S. T. Pathogen Roid Rage: Cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis* // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 269-293.
 5. of lipid metabolism in tuberculosis patients under the condition of modern integrated treatment. Cand. Diss.]. Moscow, 1965.
 6. Kamyshnikov V.S. *Osobennosti kholesterinopatii i aterogeneza pri legochnoj patologii. Diss. dokt. med. nauk.* [Specific cholesterol disorders and atherogenesis in case of pulmonary disorders. Doct. Diss.]. Moscow, 1990.
 7. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Lyudinina A.Yu. et al. Low content of E apolipoprotein as a risk factor of the increase in the ratio of apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 in healthy men with normal lipidemia. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 12, pp. 32-36. (In Russ.)
 8. Katerov V.I. On the issue of cholesterol metabolism in tuberculosis patients. *Vopr. Tuberkuleza*, 1929, vol. 7, no. 6, pp. 641-654. (In Russ.)
 9. Kolomenskaya L.I. *Otsenka nekotorykh pokazateley lipidnogo obmena u bolnykh tuberkulezom legkikh s patologiyey pecheni. Diss. cand. med. nauk.* [Assessment of certain rates of lipid metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent liver disorders. Cand. Diss.]. Alma-Ata, 1977.
 10. Kotkina T.I., Titov V.N. Positioning isomers of triglycerides in fat and apo B-100 lipoproteins. Hexadecic and olein variants of fatty acids metabolism – substrates for energy accumulation. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 1, pp. 22-26, 39-43. (In Russ.)
 11. Kotkina T.I., Titov V.N., Parkhimovich R.M. Other understanding of β -oxidation of fatty acids in peroxisomes, chondriosomes and ketone bodies. Diabetic acidotic coma as acute deficiency of acetyl coenzyme A and adenosine triphosphate. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 14-23. (In Russ.)
 12. Metalnikov S.I. 1907, cited as per I. Ya. Goldenberg. *Estestvennaya rezistentnost' k tuberkulezu v eksperimente.* [Natural resistance to tuberculosis in the experiment]. Kharkov, 1939.
 13. Model L.M. *Troficheskie faktory tuberkuleznogo immuniteta. Obmen veshchestv pri tuberkuleze.* [Trophic factors of immunity against tuberculosis. Metabolism in tuberculosis]. Moscow, 1937, pp. 13-26.
 14. Panchenkov T.P. Lipolytic rates of animal blood serum with various sensitivity to tuberculosis. *Vopr. Tub.*, 1927, no. 3, pp. 1-6. (In Russ.)
 15. Radkevich R.A. *Izuchenie tkanykh distrofy pri klinicheskom i eksperimentalnom tuberkuleze (izmeneniya v lipidnom i vodnom sostave tkany). Diss. dokt. med. nauk.* [Study of tissue dystrophy in clinical and experimental tuberculosis (changes in the lipid and water composition of tissues). Doct. Diss.]. Moscow, 1952.
 16. Safaryan M.D. *Vzaimosvyaz techeniya tuberkuleza legkikh s sostoyaniem lipidnogo i belkovogo obmena i klinicheskaya effektivnost' ikh korrektsii v protsesse kompleksnoy khimioterapii. Diss. dokt. med. nauk.* [Correlation between the course of pulmonary tuberculosis and lipid and protein metabolism and clinical efficiency of their management within integrated chemotherapy. Doct. Diss.]. Moscow, 1992.
 17. Titov V.N. Protein transporting cholesterol ester, physical and chemical properties, function and role in pathogenesis of atherosclerosis and inhibition basics. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 8, pp. 29-36. (In Russ.)
 18. Titov V.N. High content of hexadecic fatty acid in food – the main cause of the increase in the level of cholesterol low density lipoprotein and arterial intima atheromatosis. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2013, no. 2, pp. 3-10. (In Russ.)
 19. Titov V.N. Insulin: initiating the pool of insulin dependent cells, targeted transfer of triglycerides and increase of kinetic parameters of fatty acids oxydation. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 4, pp. 27-40. (In Russ.)
 20. Titov V.N. Clinical biochemistry of hypolipidemic therapy and statins action mechanisms. Fatty acids, statins and diabetes. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)
 21. Titov V.N. Lipoproteids as a specific transportation system of the blood stream. *Vestnik RAMN*, 1998, no. 4, pp. 3-7. (In Russ.)
 22. Titov V.N. Establishment in phylogenesis of fat cells, biological function of trophology, biological reactions of exo- and endotrophia, functional difference between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2015, no. 2, pp. 4-12. (In Russ.)
 23. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kotkina T.I., Aripovskiy A.V. Various conformations of Apo B-100 in lipoproteins of low and very low density. Modified lipoproteins and destructive inflammation in artery intima. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 27-38. (In Russ.)
 24. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Alternative view at the diagnostics of hyperlipoproteinemia, cholesterol of low density lipoproteins and statins' action. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2015, no. 1, pp. 27-38. (In Russ.)
 25. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Clinical biochemistry of hyperlipemia and hyperglycemia, insulin and fatty acids metabolism. Hypoglycemic action of hypolipidemic agents. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 4-13. (In Russ.)

REFERENCES

26. Chaika V.V. *Soderzhanie lipidov v krvi tuberkuleznykh bolnykh. Voprosy allergii i immuniteta pri tuberkuleze: sb. trudov*. [Lipid content in the blood of tuberculosis patients. Issues of allergy and immunity in tuberculosis. Coll. of articles]. Leningrad, 1948, pp. 288-334.
27. Ahmad N.H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelial activation. *PLOS ONE*, (doi: 10.1371/journal.pone.0116867 january 23.2015).
28. Davis B.D., Dubos R.J. The inhibitory effect of lipase on bacterial growth in media containing fatty acid esters. *J. Bact.*, 1948, vol. 55, pp. 11-23.
29. Kim Mi-J., Wainwright H.C., Lockett M. et al. Caseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated host lipid metabolism. *EMBO Molecular Medicine*, 2010, vol. 2, pp. 258-274.
30. Klink M., Brzezinska M., Szulc J. et al. Cholesterol oxidase is indispensable in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*, 8 (9), 73333 (doi: 10.1371/journal.pone.0073333)
31. Lobato L.S., Rosa P.S., da Silva Ferreira J. et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, vol. 58, no. 10, pp. 5766-5774.
32. Mahajan S., Dkhar H.K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptor PPAR γ and TR4 for survival. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 5593-5603.
33. Marsche G., Frank S., Raynes J.G. et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization via scavenger receptor class B, type I. *Biochem. J.*, 2007, vol. 402, pp. 117-124.
34. Martens G.W., Arkan M.C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2008, vol. 76, no. 8, pp. 3464-3472.
35. Palanisamy G.S., Kirk N.M., Askart D.F. et al. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs. *PLoS One*, 7 (3). e 34148; doi: 10.1371/journal.pone.0034148
36. Patnode R.A., Hudgins P.S. Effect of experimental tuberculosis on the lipids in rabbit tissues. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, vol. 75, pp. 83-92.
37. Qullet H., Johnston J.B., Oritz de Montellano P.R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.*, 2011, vol. 19, no. 11, pp. 530-539.
38. Sahin F., Yildiz P. Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Arch. Med. Sci.*, 2013, vol. 9, no. 4, pp. 656-661.
39. Seabra P. Die Lipasekataster. *Hyg. Infekt.-Kr.*, 1955, Bd.140, pp. s573-s578.
40. Stoll L. Zur Bedeutung der Lipase bei der Tuberkulose. *Beitrag Klin. Tuberk.*, 1959, Bd. 119, no. 5, pp. s439-s445.
41. Thomas S.T., Vander Ven B.C., Sherman D.R. et al. Pahtway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyze its metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 51, pp. 43668-43678.
42. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbose S. et al. HDL and endothelial protection. *British J. Pharmacol.*, 2013, vol. 169, pp. 493-511.
43. Vander Ven B.C., Fathey R.J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment. *PLoS Pathog.*, 1 (2), e 1004679; doi: 10.1371/journal.ppat.1004679
44. Wipperman M.F., Sampson N.S., Thomas S.T. Pathogen Roid Rage: Cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2014, vol. 49, no. 4, pp. 269-293.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каминская Галина Ошеровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела патанатомии и биохимии.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: g.kamin@yandex.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович

профессор, доктор медицинских наук, заведующий
лабораторией биохимии.

Поступила 15.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Galina O. Kaminskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Pathologic Anatomy and Biochemistry Department.

Phone: +7 (499) 748-30-23.

E-mail: g.kamin@yandex.ru

Rizvan Yu. Abdullaev

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Biochemical
Laboratory.

Submitted on 15.01.2016