

C.Z.U.: 616.155.32:616.24-002+576.858.COVID-19
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.09>

CARACTERISTICILE CONȚINUTULUI DE LIMFOCITE T ÎN FUNCȚIE DE STRESUL OXIDATIV ȘI ACTIVITATEA ANTIOXIDANTĂ LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI INFECȚIA COVID-19

¹Serghei GHINDA, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

¹Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM,

²Tatiana OSIPOV, asistent,

¹Valentina CHIROȘCA, dr. în șt. biol, conf. cercet.,

²Valeriana PANTEA cercet. științific,

²Valentin GUDUMAC, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,

¹Albina BRUMARU, dr. în șt. med, conf. cercet.

¹ISMP Institutul de Ftziopulmonologie „Chiril Draganuic”

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: ginda-sergei@mail.ru

Rezumat.

Pentru a studia particularitățile conținutului de T limfocite în dependență de indicatorii stresului oxidativ și activitatea antioxidantilor, la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu coinfectia COVID-19 au fost examinați 42 de pacienți, dintre care: a) lotul de bază – 21 pacienți cu tuberculoză pulmonară și co-infecție COVID-19, b) lotul de control – 21 pacienți cu tuberculoză pulmonară. La pacienții incluși în studiu s-a determinat formula leucocitară, nivelul de limfocite CD3, CD4, CD8, reacția de stres oxidativ precum și activitatea antioxidantă. În rezultat s-a determinat că, la pacienții cu tuberculoză și co-infecția COVID-19 pe măsură ce conținutul de limfocite, și în special, de limfocite T scade la pacienții cu tuberculoză pulmonară și co-infecția COVID-19, gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor și predispoziția lipoproteinelor la oxidare crește semnificativ conform datelor markerului AOPP și indicatorului dialdehidei malonice de stres oxidativ (dialdehidul malonice - DAM), ceea ce indică severitatea reacțiilor de stres oxidativ la acești pacienți. Activitatea antioxidantă totală, determinată prin metoda ATS la pacienții cu tuberculoză pulmonară și co-infecția COVID-19, a fost semnificativ redusă, iar conform metodei CUPRAC a crescut semnificativ pe măsură ce conținutul de limfocite și, în special, de T limfocite a scăzut. Enzima superoxid dismutază (SOD), catalaza și activitatea proteinei antioxidante ceruloplasmină la pacienții cu tuberculoză pulmonară și COVID-19 au scăzut semnificativ pe măsură ce conținutul de limfocite și, în special, de limfocite T a scăzut.

Astfel, parametrii stresului oxidativ și activitatea antioxidantă pot fi considerați potențiali biomarkeri markeri a evoluției tuberculozei pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară, infecția COVID-19, imunologie, biochimie.

Summary. Characteristics of t lymphocyte content according to oxidative stress and antioxidant activity in patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 infection

In order to study the particularities of T lymphocyte content depending on the indicators of oxidative stress and antioxidant activity, in patients with pulmonary tuberculosis in association with COVID-19 coinfection, 42 patients were examined, of which: a) baseline - 21 patients with pulmonary tuberculosis and co-infection COVID-19, b) control group - 21 patients with pulmonary tuberculosis. At the patients included in the study, there were determined the leukocyte formula, the level of CD3, CD4, CD8 lymphocytes, the oxidative stress reaction as well as the antioxidant activity. As a result, it was determined that at patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection: as the content of lymphocytes, and in particular, T lymphocytes decreases at patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 co-infection, the degree of oxidative damage of proteins and the predisposition of lipoproteins to oxidation increases significantly according to the data of the AOPP marker and the indicator of malonic dialdehyde of oxidative stress (malonic dialdehyde - DAM), which indicates the severity of oxidative stress reactions at these patients. The total antioxidant activity, determined by the ATS method at patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 co-infection, was significantly reduced, and according to the CUPRAC method it increased significantly as the content of lymphocytes and, in particular, lymphocytes decreased. The enzyme superoxide dismutase (SOD), catalase and the activity of the antioxidant protein ceruloplasmin at patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 decreased significantly as the content of lymphocytes and, in particular, T lymphocytes decreased.

Thus, the parameters of oxidative stress and antioxidant activity can be considered potential biomarkers markers of the evolution of pulmonary tuberculosis in association with COVID-19 infection.

Keywords: pulmonary tuberculosis, COVID-19 infection, immunology, biochemistry.

Резюме. Особенности содержания лимфоцитов Т в зависимости от показателей оксидативного стресса и антиоксидативной активности у больных с туберкулезом легких в сочетании с инфекцией COVID-19

Для изучения особенностей содержания Т-лимфоцитов в зависимости от показателей оксидативного стресса и антиоксидативной активности у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулеза легких было исследовано 42 больных, которые составили: основную группу - 21 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19 и контрольную группу - 21 пациентов с туберкулезом легких. У больных определяли лейкоформулу, содержание CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, состояние реакций оксидативного стресса и антиоксидативной активности. Проведенное исследование показало, что у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 по мере снижения содержания лимфоцитов и, в частности лимфоцитов Т, у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 достоверно увеличивается степень окислительного повреждения белков и предрасположенность липопротеинов к окислению по данным маркера AOPP и показателем оксидативного стресса малонового диальдегида (dialdehidul malonic - DAM), что свидетельствует о выраженности у этих больных реакций оксидативного стресса. Общая антиоксидантная активность, определяемая методом ABTC у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 выражено снижалась, а по данным метода CUPRAC выраженное повышалась по мере снижения содержания лимфоцитов и, в частности лимфоцитов Т. Фермента супероксиддисмутазы (SOD), каталазы и активности антиоксидантного белка церулоплазмينا у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 выражено снижались по мере снижения содержания лимфоцитов и, в частности лимфоцитов Т.

Таким образом, параметры оксидативного стресса и антиоксидативной активности можно рассматривать как потенциальные биомаркеры, маркирующие развитие туберкулеза легких в сочетании с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: туберкулез легких, COVID-19, иммунология, биохимия.

Introducere.

Apariția noului coronavirus confirmă faptul că bolile cauzate de acest grup de viruși reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică (Gorenkov D.V. et al., 2020; Cui J. et al., 2019; Song Z. și colab., 2019).

Secreția de citokine și chemokine (IL-6, IFN γ , MCP1 și IP-10) în infecția SARS-CoV-2 atrage celulele imune, în special monocite și limfocite T, dar nu și neutrofile din sânge în focarul de infecție. Recrutarea celulelor imune din sânge la plămâni și infiltrarea căilor respiratorii cu limfocite poate explica limfopenia și raportul crescut între neutrofile și limfocite observat la aproximativ 80% dintre pacienții cu infecție cu SARS-CoV-2 [Tian, S. et al., 2020; Tay, M.Z. et al. 2020]. Aparent, factori importanți în patogeneza COVID-19 sunt scăderea activității și epuizarea celulelor T [Veselova EI et al., 2020; Diao B., et al., 2020].

Un studiu de cohortă pe 83 de pacienți cu sindrom respirator acut sever (SARS) a identificat 3 cazuri de tuberculoză pulmonară. Se știe că ambele boli sunt cu imunosupresie tranzitorie, iar efectul lor combinat a dus la o scădere mai pronunțată a numărului de celule CD4 + la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 decât la alți pacienți (Li T și colab., 2004).

Dezvoltarea infecției depinde de starea imună, precum și de capacitatea organismului de a lupta cu ajutorul mecanismelor antioxidante împotriva stresului oxidativ, determinat de medicamentele antituberculoase și exotoxinele micobacteriei tuberculozei. Stresul oxidativ este cauzat de un dezechilibru între producția de radicali liberi de oxigen și capacitatea sistemului biologic de a elimina toxinele din peroxizi și radicali liberi. Stresul oxidativ și peroxidarea proteinelor provoacă tulburări metabolice cronice cu fibro-

ză extinsă din cauza acumulării de colagen în țesuturi, ducând la insuficiență poliorganică (Birben E., et al., 2012; Lesnic E., et al., 2018).

Markerul AOPP - produse proteice de oxidare avansate (AOPP), reflectă deteriorarea oxidativă a proteinelor, observată la pacienții aflați sub stres oxidativ. Producția proteică de oxidare profundă (AOPP) sunt toxine uremice care rezultă din interacțiunea oxidanților clorurati (cloramine și acid hipocloros) cu proteinele plasmatică (Witko-Sarsat V., și colab., 1996).

Pentru evaluarea stării sistemului antioxidant se determină activitatea antioxidantă totală, ceea ce face posibilă identificarea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diferite boli, monitorizarea evoluției bolii și eficacitatea terapiei utilizate, justificarea utilizarea antioxidantilor în tratamentul complex al unui pacient. Nivelurile de antioxidanți pentru asigurarea unei bune protecții, sunt foarte importante în prevenirea stresului oxidativ.

Sistemul antioxidant și enzimele sale antioxidante specifice (superoxid dismutaza, catalaza), proteinele antioxidante (haptoglobina, ceruloplasmina, proteina serica totala) inhibă formarea radicalilor liberi.

Scopul.

Studierea caracteristicilor conținutului de limfocite T în funcție de indicatorii stresului oxidativ și activitatea antioxidantă la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19.

Material și metode.

În studiu au fost incluși 42 de pacienți, care a constituit din: lotul de control - 21 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și infecție COVID-19 și lotul de control - 21 de pacienți cu tuberculoză pulmonară.

Tabelul 1.

Formula leucocitară la examinaţi

	Sănătoşi (n-100)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
Leucocite (x10 ⁹ /l)	6,0±0,12	8,3±0,56□	9,0±0,92□
N. segmentate (%)	65,3±0,33	56,9±2,68□	67,6±3,11●
N. nesegmentate (%)	1,8±0,11	1,1±0,30□	4,1±1,19●
Limfocite (%)	25,6±0,39	27,3±2,35	19,4±2,83□●

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 2

Nivelul de limfocite CD3, CD4, CD8, și raportul CD4/CD8 la examinaţi

	Sănătoşi (n-50)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
CD3 (%)	67,4±0,53	67,6±2,13●	43,8±4,02□
CD4 (%)	38,3±0,59	44,1±2,28●□	28,5±2,71□
CD8 (%)	29,6±0,75	20,3±1,33●□	28,4±2,53
CD4/CD8 (u.c.)	1,32±0,038	2,46±0,268●□	1,04±0,125□

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 3

Producerea de AAOP, DAM la examinaţi

	Sănătoşi (n-55)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
AOPP (µM/L)	25,6±1,03	24,4±2,23●	32,6±2,62□
DAM (µM/L)	12,8±0,57	12,2±1,07●	16,4±1,67□

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 4

Indicatori ai activităţii antioxidante generale

	Sănătoşi (n-19)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
Metoda ABTS (mmol/L)	0,47±0,02	0,43±0,036●	0,35±0,013□
Metoda CUPRAC (mmol/L)	1,17±0,037	1,25±0,118●	1,89±0,160□

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 5

Caracteristica enzimelor antioxidative la examinaţi

	Sănătoşi (n-19)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
Superoxid dismutaza (SOD) u/c	779,4±76,62	604,7±30,20●□	505,0±26,7□
Catalaza µM/L	10,3±0,34	12,6±1,22●	9,7±0,35

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 6

Caracteristica proteinelor antioxidante

	Sănătoşi (n-19)	TB (n-21)	TB+C-19 (n-21)
Proteine totale din ser (g/L)	65,2±0,94	73,9±2,74□	67,2±2,21
Haptoglobina (g/L)	1,08±0,056	1,1±0,03	1,2±0,05
Ceruloplasmina (g/L)	0,36±0,021	0,72±0,049●□	0,48±0,022□

- – diferenţă semnificativă între sănătoşi și bolnavi
● – diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Loturile de pacienți a fost selectat prin metoda perechilor, aproximativ de aceeași vârstă ($\pm 1-3$ ani). În calitate de obiect al cercetărilor s-a utilizat limfocitele, neutrofilele și serul pacienților. În calitate de control de laborator, au fost examinate persoane practic sănătoase de gen și vârste diferite. Pacienții au fost examinați înainte de faza intensivă a tratamentului. Au fost studiați următorii parametri imunologici și biochimici: leucograma, nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T (CD3, CD4, CD8) s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytometrie (Partec PAS I), intensitatea Stresului Oxidativ a fost analizată prin determinarea concentrației produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP) conform procedurii descris de Witko-Sarsat V. modificat (Witko-Sarsat V., et al., 1996). Dozarea dialdehidei malonice (DAM) s-a operat conform procedurii V. Cudumac et al., (2010), p.53. Dozarea activității antioxidante totale (tAOA) s-a efectuat prin: metoda bazată pe degradarea radicalului 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolină 6 sulfonat (ABTS) la interacțiunea cu compușii serici cu proprietăți antioxidante și măsurarea descreșterii absorbției la 734 nm (Gudumac V., et al., 2012); metoda CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity), bazată pe capacitatea de reducere a ionului de Cu prin captarea radicalului hidroxil (Apak R., et al., 2005); Dozarea superoxidismutazei (SOD) s-a operat conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.58. Dozarea catalazei s-a efectuat conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.59. Dozarea ceruloplazminei - conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.73. Dozarea proteinelor totale (după Lowry) s-a determinat conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.74.

Datele acumulate au fost introduse în baza de date și prelucrate cu ajutorul programului Statistica (testul Studentului, variație alternativă) și prezentate în forma de tabele.

Rezultate și discuții.

În fiecare lot, au fost examinați câte 21 de pacienți. În lotul de bază au fost 10 femei și 11 bărbați, 11 pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și 5 pacienți cu tuberculoză pulmonară diseminată. Vârsta pacienților nu a înregistrat diferențe statistice semnificative, vârsta medie a pacienților cu tuberculoză a fost de $41,0 \pm 2,95$ ani, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecție COVID-19 - $39,9 \pm 2,83$ ani.

Conținutul de leucocite (tab. 1) în ambele loturi de pacienți a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele cazuri). Conținutul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai mic la pacienții cu tuberculoză, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$) și în comparație cu pa-

cienții tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 ($p < 0,05$). Conținutul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai mic la pacienții cu tuberculoză pulmonară decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$) și semnificativ mai mic decât la pacienții cu tuberculoză și infecția COVID-19 ($p < 0,05$). Conținutul de limfocite la pacienții cu tuberculoză și infecția COVID-19 a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$) și semnificativ mai mic decât la pacienții cu tuberculoză ($p < 0,05$). Astfel, pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19, sunt caracteristice o scădere pronunțată a limfocitelor și o deplasare a leucoformului spre stânga.

Datele obținute corespund cu datele unor autori (Liu Y, 2020) care consideră, că manifestarea cheie a activării imunității înnăscute în infecția COVID-19 este o creștere a numărului total de neutrofile, iar limfocitopenia este o trăsătură caracteristică a bolii severe de infecție COVID-19.

Conținutul de limfocite CD3 (tab. 2) la pacienții cu tuberculoză pulmonară nu s-a diferențiat semnificativ de conținutul la persoanele sănătoase, la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, conținutul de limfocite CD3 este evident mai scăzut în comparație cu cei sănătoși ($p < 0,001$) și, în comparație cu pacienții ce suferă de tuberculoză pulmonară ($p < 0,001$). Nivelul de limfocite CD4 (helper) la pacienții cu tuberculoză a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$). Conținutul de limfocite CD4 (helper) la pacienții cu tuberculoză și infecția COVID-19 a fost semnificativ mai mic ($p < 0,01$) decât la persoanele sănătoase și semnificativ mai mic decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,01$). Nivelul de limfocite CD8 (supresori) la pacienții cu tuberculoză a fost mai joasă, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$), la pacienții cu tuberculoză și infecție COVID-19 nivelul de limfocite CD8 a fost aproximativ același ca la persoanele sănătoase, și semnificativ mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,01$). Indicele imunoregulator CD4/CD8 la pacienții cu tuberculoză pulmonară crește semnificativ ($p < 0,05$) spre stimulare, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 scade semnificativ comparativ cu pacienții cu tuberculoză pulmonară spre depresie ($p < 0,05$). Astfel, conținutul de limfocite scade pe contul limfocitelor CD3 și subpopulației CD4 (helper). Indicele imunoregulator CD4/CD8 demonstrează prezența stimulării pulmonare la pacienții cu tuberculoză și deprimarea reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19. Rezultatele obținute în urma studiului, corespund datelor autorilor (Li X, 2020), care consideră că dezvoltarea infecției asociate cu virusul SARS-CoV-2 este însoțită de activarea excesivă

a imunității celulare, evidențiată de o creștere bruscă a nivelului celulelor care exprimă HLA-DR și CD38 pe fondul unei scăderi semnificative a populației de celule CD4+ din sângele periferic al pacienților.

cMarkerul AOPP - (produse proteice de oxidare avansată) reflectă deteriorarea oxidativă a proteinelor observată la pacienții aflați sub stres oxidativ și poate fi utilizat pentru a evalua gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor la pacienți. Gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor la pacienții cu tuberculoză a fost aproximativ același ca și la subiecții sănătoși. La pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor a fost semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși ($p < 0,001$) și semnificativ mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,05$).

Cel mai informativ indicator al stresului oxidativ este dialdehidul malonice (DAM), care reflectă predispoziția lipoproteinelor la oxidare. Predispoziția lipoproteinelor către oxidare la pacienții cu tuberculoză a fost aproximativ aceeași ca și la subiecții sănătoși. La pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, predispoziția lipoproteinelor la oxidare a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$) și semnificativ mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,05$).

Sistemul antioxidant (AOS) și enzimele sale antioxidante specifice (superoxid dismutaza, catalaza), proteine antioxidante (haptoglobina, ceruloplasmina, proteina totala serica) inhibă formarea radicalilor liberi.

Activitatea antioxidantă totală determinată prin metoda ATS la pacienții cu tuberculoză (tab. 4) a fost mai mică decât la persoanele sănătoase, nesemnificativ statistic, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 s-a determinat o scădere pronunțată a activității antioxidante totale statistic semnificativ ($p < 0,001$), în comparație cu cei sănătoși și în comparație cu pacienții cu tuberculoză ($p < 0,05$).

Activitatea antioxidantă totală, determinată prin metoda CUPRAC, la pacienții cu tuberculoză a fost mai mare decât la persoanele sănătoase, fiind nesemnificativ, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 s-a înregistrat o creștere pronunțată a activității antioxidante totale ($p < 0,001$) comparativ cu persoanele sănătoase, și comparativ cu pacienții cu tuberculoză ($p < 0,05$).

Activitatea enzimei antioxidante superoxid dismutază (SOD) la pacienții cu tuberculoză pulmonară (tab. 5) a fost semnificativ mai scăzută decât la persoanele sănătoase, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, s-a determinat o scădere și mai pronunțată a activității enzimei superoxid dismutaza ($p < 0,001$) comparativ cu cei sănătoși, și cu pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,05$).

Activitatea catalazei enzimei antioxidante la pacienții cu tuberculoză pulmonară nu a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, s-a observat o scădere nesemnificativă a activității enzimei catalazei în comparație cu persoanele sănătoase. Există o diferență semnificativă în activitatea catalazei între grupurile de pacienți ($p < 0,05$) incluși în studiu.

Conținutul total de proteine serice la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost semnificativ mai mare ($p < 0,05$) decât la subiecții sănătoși (tab. 6).

Conținutul de haptoglobină la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 a fost mai mare decât la persoanele sănătoase și mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară, dar aceste date nu sunt statistic semnificative.

Activitatea proteinei antioxidante ceruloplasmina la pacienții cu tuberculoză a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$), iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 s-a observat o scădere a activității antioxidative a ceruloplasminei ($p < 0,001$) comparativ cu pacienții cu tuberculoza ($p < 0,05$).

Concluzii

Pe măsură ce conținutul de limfocite și, în special, de limfocite T scade, la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19, gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor și predispoziția lipoproteinelor la oxidare cresc semnificativ, conform produselor proteice de oxidare avansată (Markerul AOPP) și indicatorului stresului oxidativ dialdehid malonic (DAM), care indică severitatea reacțiilor de stres oxidativ la acești pacienți.

Activitatea antioxidantă totală, determinată prin metoda ABTS la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19, este scăzută semnificativ, iar conform metodei CUPRAC este crescută semnificativ pe măsură ce a scăzut conținutul de limfocite T.

Activitatea enzimei antioxidante superoxid dismutază (SOD), catalaza și activitatea proteinei antioxidante ceruloplasminei la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția COVID-19 au scăzut semnificativ pe măsură ce conținutul de limfocite T a scăzut.

Astfel, parametrii stresului oxidativ și activitatea antioxidantă pot fi considerați potențiali biomarkeri markeri a evoluției tuberculozei pulmonare în asocieră cu infecția COVID-19.

Bibliografie

1. Apak R., Güçlü K., Özyürek M. et al. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. Free Radical Res., 2005; 39 (9): 949-961.

2. Birben E., Sahiner U., Sackesen C. et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.*, 2012; 5 (1): 9-19.
3. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
4. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.
5. Dozarea dialdehidei malonice (DAM) se operează conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.53.
6. Dozarea superoxidismutazei (SOD) se operează conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.58.
7. Dozarea catalazei se operează conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.59.
8. Dozarea ceruloplazminei se operează conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.73.
9. Dozarea proteinelor totale (după Lowry) se operează conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.74.
10. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O. et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică USMF „Nicolae Testemițanu”. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012; 162 p.
11. Lesnic E., Pantea V., Serdar V., Ghinda S., Gudumac V. Markerii circulanți ai stresului oxidativ și sistemului antioxidant în tuberculoza pulmonară: studiu prospectiv, tip caz-control. *MJHS (Moldovan Journal of Health Sciences)* 16 (2) / 2018, p.16-25.
12. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189:648–51.
13. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpfa.2020.03.001.
14. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
15. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
16. Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
17. Tian, S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010> (2020).
18. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 1996; 49 (5): 1304-1313.
19. Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // *Туберкулез и болезни лёгких.* – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>
20. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>