УДК 579.873.21:579.25]:577.2.08

В. П. Пішак[1], д-р мед. наук, проф.,
С. П. Польова[2],
Ю. І. Бажора[2], д-р мед. наук, проф.,
М. М. Чеснокова[2]

ТУБЕРКУЛЬОЗ: ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ І *M. TUBERCULOSIS* (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

[1]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,
[2]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 579.873.21:579.25]:577.2.08
В. П. Пишак[1], С. П. Полевая[2], Ю. И. Бажора[2], М. М. Чеснокова[2]
ТУБЕРКУЛЕЗ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА И *M. TUBERCULOSIS* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)
[1]Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,
[2]Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре проанализированы данные литературы, касающиеся роли генетических факторов заболеваемости туберкулезом, а также значение особенностей генотипа *M. tuberculosis* в тяжести течения заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезной терапии.
Ключевые слова: генетические факторы туберкулеза, молекулярная генетика, микобактерии туберкулеза.

UDC 579.873.21:579.25]:577.2.08
V. P. Pishak[1], S. P. Polyova[2], Yu. I. Bazhora[2], M. M. Tchesnokova[2]
TUBERCULOSIS: GENETIC ASPECTS OF HUMAN ORGANISM AND *M. TUBERCULOSIS* INTERACTION (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCHES)
[1]The Bukovinian State Medical University, Tchernivtsi, Ukraine,
[2]The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The review analyses data concerning the role of genetic factors in predisposition to tuberculosis, and role of peculiarities of *M. tuberculosis* genotype in severity of the disease and response to anti-tuberculosis therapy.
Key words: genetic factors of tuberculosis, molecular genetics, tuberculosis micobacteria.

Захворюваність на туберкульоз у світі зростає приблизно на 1,1 % щороку, а кількість випадків — на 2,4 %. Хвороба залишається однією з десяти причин смертності на планеті. Проте проникнення в організм *M. tuberculosis* — не єдина умова для розвитку захворювання. Незважаючи на поширеність інфікованості людської популяції мікобактеріями туберкульозу (МБТ), хвороба впродовж життя виникає в 5–10 % людей. Крім виняткового епідеміологічного значення, специфічна туберкульозна інфекція має негативний вплив на репродуктивну функцію як чоловіків, так і жінок [1–3]. А звідси виникають проблемні питання щодо демографічного стану суспільства.

У вагітних, хворих на туберкульоз, незаперечно доведена участь генетичних чинників як у перебігу вагітності, так і активності туберкульозного процесу. Існує чимало доказів важливості генетичної компоненти і в рівні сприйнятливості до туберкульозу та характері перебігу захворювання. Це явище підтверджено конкордантністю виникнення туберкульозу в монозиготних близнюків щодо дизиготних близнюків.

Один із провідних механізмів розвитку туберкульозної інфекції, особливо у вагітних, — порушення міжклітинної регуляції імунного реагування та розвиток імунної недостатності. В основі змін суттєва роль належить генетичному дисбалансу та спадковій схильності до виникнення та розвитку цього захворювання.

Завдяки різноплановим дослідженням з'ясовано участь генів головного комплексу тканинної сумісності людини (HLA) у розвитку репродуктивних порушень і формуванні імунної відповіді при туберкульозній інфекції.

З розвитком молекулярної біології з'явилася можливість проводити типування генів HLA-системи, найбільш поліморфної у геномі людини

системи, яка здатна утворювати мільйони варіантів генотипів. Це угруповання генів, компактно розташованих на короткому плечі хромосоми 6, з кодомінантним типом успадкування. Відомо, що гени HLA II класу, зокрема *HLA-DRB1*, спричиняють чутливість або резистентність до інфікування *M. tuberculosis* [4].

З'ясовано, що варіанти генів HLA асоційовані з розвитком репродуктивних невдач автоімунного генезу від звичного невиношування вагітності, невстановленої безплідності, завершуючи раннім припиненням функції яєчників. Ці варіанти гена *DRB1* асоційовані зі становленням автоімунного процесу в цілому [1], з одного боку, і є одними з найпоширеніших серед людських популяцій — з другого.

Концепція генетичної схильності до туберкульозу в різних популяціях набуває все більшого наукового підтвердження. Так, А. Л. Поспелов (2010) [5], обстеживши 118 осіб тувинської національності з Республіки Тува РФ, довів, що одиничні нуклеотидні заміни гена *NRAMP1 (INT4* і *D543N)* і один *SNP* гена *IFN-γ* переважають у здорового контингенту Європейської частини Росії. Відсутність подібних алельних варіантів у осіб тувинської популяції вказують на підвищену чутливість до *M. tuberculosis* у цій популяції.

Нами [6] досліджено роль різних варіантів гена *DRB1* за 14 специфічностями у вагітних, хворих на туберкульоз, обтяжений залізодефіцитною анемією. Якщо у вагітних за умов залізодефіцитної анемії переважали алелі *DRB1*, B1*7, B1*11, B1*13* і *B1*15,* то поєднання туберкульозу та залізодефіцитної анемії у пацієнток супроводжувалося зовсім іншими варіантами алелей: *DRB1*4* (11 %) і *B1*16* (20 %), що не властиво вагітним із залізодефіцитною анемією. Крім того, статистично вірогідно зростала частота генотипів, до яких входили варіанти *DRB1*1* і *B1*11*, а частота генотипів, що містили варіанти *DRB1*7, B1*13* і *B1*15*, навпаки, знижувалася. Очевидно, що різні форми генотипу *DRB1* асоційовані з розвитком туберкульозу.

Отже, у жінок, яким властиві такі поліморфні варіанти гена *HLA-DRB1,* як *B1*4, B1*12* і *B1*16,* зростає чутливість до *M. tuberculosis*, що становить загрозу за умов залізодефіцитної анемії на фоні вагітності.

Одним із кроків у вирішенні питань клінічної варіабельності та відповіді на інфікування різними штамами *M. tuberculosis* є проведення експериментальних досліджень. Спроби генетичного аналізу чутливості та резистентності лабораторних мишей лінії A/Sn та I/St показали, що успадкування зазначених ознак має складний, полігенний характер. А перебіг інфекції корелює з високою експресією в легенях генів прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, хемокінів CCL3, CCL4, CXCL2 й імунорегуляторного цитокіну IL-11 [7; 8]. Аналіз експресії генів у макрофагах мишей I/St і A/Sn показав, що макрофаги I/St мишей відрізняються від макрофагів мишей A/Sn більш високою експресією IL-1β, дещо нижчою експресією TNF-α, а також істотно вищою експресією генів IL-11, gp 130, IL-11Rα [9]. Крім того, виявлено вірогідне зчеплення чутливості до *M. tuberculosis* у самок мишей з трьома різними локусами, розташованими на 3, 9 і 17-й хромосомах. На великій когорті тварин-нащадків від схрещування (A/Sn x I/St) F_2 підтверджено не тільки їх високу чутливість до *M. tuberculosis,* але і переважаючий відсоток загибелі від інфекції, що зумовлено локусами, розташованими в проксимальній частині G хромосоми і центральній частині 17-ї хромосоми. Найбільш сильне зчеплення з чутливістю до МБТ спостерігали у хромосомі 9.

Секвенування гена *NRAMP1* у чутливих до *M. tuberculosis* мишей I/St показало, що вони мають алель резистентності до цього патогену.

Цікаво, що при схрещуванні мишей C57BL/Bj (резистентні до МТБ) і C3HeB/Fej (чутливі до МТБ) у F_2 та їх нащадків картовано локус у центральній частині хромосоми 1, який контролює тяжкість перебігу туберкульозу, викликаного *M. tuberculosis*. У хромосомі 1 локалізовано ген *Bcg*, який контролює рівень природної резистентності до внутрішньовенного зараження низькими дозами *M. bovis (BCG)* [10]. Відомо два алельних стани цього гена: Bcg^s (чутливий) та Bcg^r (резистентний). Після зараження 10^4 КУО *M. bovis (BCG)* із селезінки мишей з Bcg^s висівали на 3–4 порядки більше мікобактерій, ніж із селезінки мишей з Bcg^r [11; 12].

Відмінності в генотипах корелюють із відмінностями у вірулентності мікобактеріальних штамів. Очевидно, макрофаги легень як «компонент єдиної для всього організму системи мононуклеарних фагоцитів, що забезпечують місцеві і загальні механізми структурного гомеостазу» [13; 14], у різних ліній мишей характеризуються певним, генетично детермінованим, профілем експресії прозапальних чинників, які впливають на перебіг туберкульозного процесу [9]. У структурі геному *M. tuberculosis* виявлено 8 генів, що кодують чинник, який спричинює колонізацію макрофагів (macrophage-colonizing factor) [15].

У дослідженнях на мишах, інфікованих штамами різних генетичних родин, показано, що бактерії родини *Beijing* розмножуються в легенях активніше, спричинюють ранню та масивну пневмонію і смерть [16]. При цьому у мишей спостерігається спочатку висока, хоч і скоромінуща, експресія TNF-α й iNOS, що припускає ефективну активацію макрофагів на ранній стадії інфекції. Проте IFN-γ продукується пізно та слабко, що може свідчити про швидку інактивацію макрофагів, які стимулюють Th1 клітини недостатньо ефективно для припинення розмноження бактерій. Також спостерігається зміна експресії ци-

Рис. 1. Чинники, що визначають наслідки інфікування організму людини *M. tuberculosis*

токінів зі зниженням продукції IL-2, що відповідає за активацію макрофагів і запуск синтезу IFN-γ, зменшення продукції TNF-α, підвищення експресії IL-10, який гальмує імунну відповідь, пригнічуючи синтез інтерферонів [17]. Такий баланс цитокінів пояснює зниження рівня IFN-γ, який є не тільки активатором макрофагів, але й антагоністом IL-4. Для IL-4 характерні гальмування Th1 імунної відповіді й індукція проліферації та диференціювання Th2 клітин, тобто менш ефективного при туберкульозі типу імунної відповіді (рис. 1).

Дослідження рівня цитокінів у хворих на легеневий туберкульоз людей, інфікованих штамами *Beijing* і штамами інших родин, не показали істотних відмінностей між рівнями IFN-γ, IL-2, IL-18 [18]. Розбіжність між отриманими результатами може бути пов'язана з видовими особливостями імунної відповіді (у мишей найважливішу роль відводять реактивному кисню і радикалам азоту, тимчасом як у людини великого значення набувають перфорин у поєднанні з гранулізином) [19], а також із відмінностями між вірулентністю штамів усередині родини [20]. Не можна також виключити можливість, що при невеликій кількості обстежених хворих істотним фактором виявились індивідуальні особливості імунної відповіді (лінії мишей характеризуються високим рівнем гомозиготності).

Особливості збудника, що зумовлюють такий результат інфікування, поки що остаточно не ідентифіковані, але активно вивчаються потенційні кандидати, одним із яких є фенольний гліколіпід PGL-tb, що продукується гіпервірулентними для мишей штамами *Beijing* (W4, W10, W210). У дослідженнях *in vitro* він пригнічує виділення протизапальних цитокінів макрофагами, а делеція генної ділянки *pks* 1–15, необхідної для синтезу PGL-tb, призводить до зникнення гіпервірулентного фенотипу [21].

Значний досвід учених і лікарів практичної охорони здоров'я свідчить про те, що при дослідженні такої складної інфекції, як туберкульоз, для виявлення ключових аспектів взаємодії паразита і хазяїна та створення нових засобів лікування і профілактики необхідний системний підхід [22].

Нові можливості надала геноміка і наступні «-оміки» для вивчення багатьох біологічних, середовищних і соціальних аспектів туберкульозу. Важливу інформацію у виявленні значущих щодо туберкульозу мутацій може дати сканування геному людини. На аналізі сукупності РНК-транскриптів ґрунтується транскриптоміка (РНК-секвенування). Цей сучасний метод швидко розвивається і дозволяє вивчати як клітини хазяїна, так і патогену. Так, РНК-секвенування дозволило виявити малі регуляторні РНК у *M. tuberculosis* [23; 24].

Комплексна взаємодія факторів зовнішнього середовища, вірулентності патогену та генетично зумовлених особливостей імунної відповіді, що розвивається внаслідок інфікування, становить основу патогенезу туберкульозної інфекції. Результат цієї взаємодії визначає наслідки інфікування: від спонтанного вилікування на ранньому етапі інфекційного процесу без імунологічних і рентгенологічних слідів до розвитку тяжких форм туберкульозу (рис. 2).

Недостатньо з'ясованим залишається питання про ступінь залежності патогенезу туберкульозу від особливостей інфекційного агента, незалежно від особливостей хазяїна. До активного впровадження методів молекулярно-генетичного типування вважали, що мікобактерії туберкульозу є генетично висококонсервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей, які можуть впливати на патогенез. Однак з'ясували,

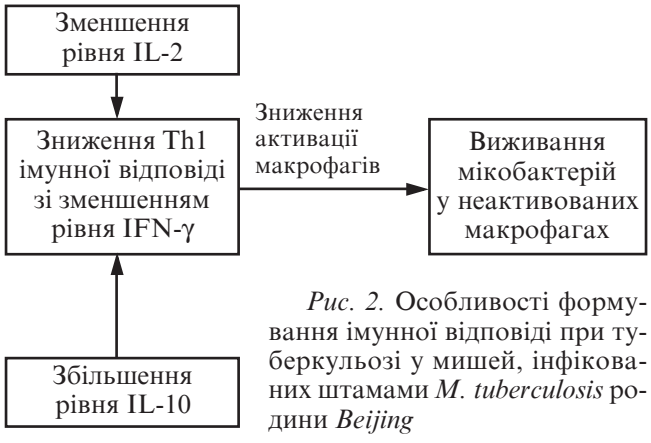

Рис. 2. Особливості формування імунної відповіді при туберкульозі у мишей, інфікованих штамами *M. tuberculosis* родини *Beijing*

що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- та маловірулентних штамів, які поєднані у різні родини на підставі генетичних особливостей.

З середини 80-х років XX ст. проведені численні дослідження з вивчення геному мікобактерій туберкульозного комплексу — *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum* і *M. microti.* Переважна більшість випадків туберкульозу (майже 90 %) обумовлена *M. tuberculosis.* Визначена повна послідовність геномів *M. leprae* та двох штамів *M. tuberculosis*, зокрема лабораторного штаму H37Rv і клінічного ізоляту з високою вірулентністю CDC1551.

Розшифрування геному *M. tuberculosis* завершено в 1998 р. Він містить близько 4000 рамок зчитування, які кодують білки та 4 411 529 п. н., 65,6 % яких становлять гуанін і цитозин. Після розшифрування геному H37Rv [25] визначено функцію близько 40 % генів і доведено ймовірні функції ще 20 % із них [26]. Однією з особливостей геному *M. tuberculosis* є присутність генів, що багаторазово дублюють функціонування ключових ферментних систем. Доведено, що мікобактерія синтезує всі необхідні складові для обміну речовин: незамінні амінокислоти, вітаміни, ферменти і кофактори. Тут містяться гени, що забезпечують обмін ліпідів, гліколіз, цикл трикарбонових кислот і гліоксилатного шляху. Два гени кодують гемоглобіноподібні білки, які забезпечують уловлювання надлишку кисню. Генний апарат *M. tuberculosis* сприяє швидкій адаптації мікроорганізму до різких змін довкілля [25]. Зокрема гени, що розташовані в ділянках геному RD-1 (region of difference), RD-2 і RD-3, причетні до синтезу білків, пов'язаних із патогенністю та вірулентністю. Так, RD-1 — це ділянка ДНК, відсутня в авірулентного БЦЖ штаму, утворена 9500 п. н. і містить 9 генів, у тому числі важливі гени вірулентності, що відповідають за ESX-1 систему протеїнової секреції, антигени ESAT6 і CFP10, які знижують імунну відповідь хазяїна.

Залишаються без відповіді питання: скільки генів бере участь у контролі захворювання та як вони розташовані у геномі?

А. П. Лиманский и соавт. [27] вважають, що геном штаму H37Rv містить 50 шпилькових структур, утворених інвертованими повторами. Довжина кожного з них коливається в межах від 11 до 28 п. н., розмір окремої петлі становить 4–5 нуклеотидів. У геномі високовірулентного штаму CDC1551 розташовано 47 шпилькових структур. Довжина таких інвертованих повторів становить 48–62 п. н., в яких шпилькові структури повністю збігаються з геномом штаму H37Rv. Однак у геномі CDC1551, на відміну від H37Rv, на 5′-кінці розташована високостабільна шпилька довжиною в 58 п. н. Вважають, що остання спричиняє різний ступінь стабілізації РНК-транскриптів *M. tuberculosis*, а це є однією з причин різної вірулентності штамів.

Мікобактерії, що належать до туберкульозного комплексу, генетично досить консервативні; їм властиві ідентичні нуклеотидні послідовності гена 16S РНК, і вони на 99,9 % гомологічні на генетичному рівні. Основним джерелом їх генетичного поліморфізму є мобільні генетичні елементи (IS-елементи, профаги), різні елементи, що повторюються (DR, MIRU) та делеції. Як маркери для вивчення генетичних перебудов *M. tuberculosis* переважно використовують аналіз поліморфізму довжин фрагментів рестрикції хромосомної ДНК, гібридизованих зондом гомологічних до правого плеча IS6110 елемента [28], ДНК-поліморфізм хромосомного локуса прямих повторів (DR) [29], варіабельні тандемні послідовності, що повторюються (VNTR) [30], поліморфну збагачену G-C повторами послідовність (PGRS) [31], споліготипування (спейсер-олігонуклеотидне типування) [32].

Патогенність мікобактерій туберкульозу пов'язана, у першу чергу, зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Різні за генотипом штами *M. tuberculosis* стимулюють дещо відмінну імунну відповідь. Це, у свою чергу, визначає відмінності у патогенезі, отже, і в клінічних проявах захворювання. Так, у різних штамах *M. tuberculosis* виявлена різна експресія 527 генів (15 % від загальної кількості досліджених) [33], зокрема генів Т-клітинних антигенів, ліпідного метаболізму, сімейства PE/PPE тощо. Вивчення кореляції між генотипом штаму та патогенезом, клінічними проявами й епідеміологічними характеристиками захворювання є перспективним напрямком сучасних досліджень [34].

Методи молекулярної епідеміології дали також нові можливості для встановлення асоціації між генотипом збудника й особливостями клінічного перебігу захворювання, вивчення чинників ризику трансмісії медикаментозно резистентних штамів і штамів із підвищеною патогенністю. Несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу залежить від поширеності, у першу чергу, штамів генетичної родини *Beijing (W)* [35].

Поширеності різних варіантів генотипів *M. tuberculosis* у людських популяціях сприяють неконтрольовані міграційні процеси, селекція мутантних мікобактерій, що спонтанно виникають у процесі лікування хворих на туберкульоз, первинне інфікування резистентними мутантними мікобактеріями або комбінування обох причин.

Дуже важливим моментом патогенезу є виживання збудника в організмі хазяїна. *M. tuberculosis,* що знаходиться у гранульомі хазяїна, потрапляє у гіпоксичні анаеробні умови. Нестача кисню (як і NO) спричинює експресію групи генів (регулон із 48 генів), контрольованих фактором транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідно-

го метаболізму і необхідні на стадії латентної інфекції, а також, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [36].

У мікобактерій *Beijing* відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів — аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M. tuberculosis* інших родин [37]. Мікобактерії родини *Beijing* також здатні активно акумулювати тріацилгліцериди (TAG), які при нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечують мікобактерії вуглецем й енергією як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна [38]. Ген ферменту TAG-синтази входить до складу DosR регулону, вміст транскрипту цього гена в стандартних умовах культивування у штамів *Beijing* у 10 разів більший порівняно з іншими родинами [37]. Здатність до нагромадження TAG в умовах, коли збудники інших родин їх не нагромаджують, дає родині *Beijing* додаткові переваги при трансмісії та персистуванні в організмі хазяїна, що може пояснити зв'язок інфікування штамами *Beijing* із невдалим лікуванням і рецидивами туберкульозу [39; 40].

В. В. Ніколаєвським і співавт. (2004) [41] уперше на Півдні України проведено молекулярно-епідеміологічні дослідження штамів збудника туберкульозу. Доведено, що розповсюдженість найнебезпечніших в епідеміологічному відношенні штамів родини *Beijing (W)* для Одеської та Миколаївської областей України становила 51,9 і 17,0 % відповідно. Мікобактерії генотипу *Beijing* мають певні властивості хромосомної ДНК та характеризуються наявністю великої кількості (від 15 до 26) вставних елементів IS6110. При спеліготипуванні у МБТ цього генотипу відсутні спейсери з 1-го по 34-й та наявні 9 останніх спейсерів (з 35-го по 43-й). Мікобактеріям цього генотипу притаманний високий показник кластерності (92,5 %) порівняно з МБТ інших генотипів. Генетичні основи високої вірулентності, поширеності й асоційованості з мультирезистентністю цієї групи остаточно не з'ясовані [42; 43].

Важливим чинником поширеності штамів є їх підвищена медикаментозна резистентність. Проведені широкомасштабні молекулярно-генетичні та молекулярно-епідеміологічні дослідження трансмісії туберкульозу на території Сибіру [32; 44], Самарської області (Росія) [45], Латвії [46] виявили переважання штамів родини *Beijing,* спеліготипу S42 та VNTR-типу 32 323, які становили 52,3 % вибірки. Методами генетичного типування *M. tuberculosis complex* доведено, що 33,3 % поліантибіотикостійких мікобактерій становлять штами VNTR-профіль 32 525 і 42 525 (спеліготип S1) і 6 штамів із профілем 22 222 (спеліготип S42) родини *Beijing* [30; 33]. Відповідні результати отримані Ж. Т. Исаковой и соавт. (2008) [47] при обстеженні хворих на туберкульоз у Республіці Киргизстан, інфікованих штамами з множинною лікарською стійкістю (MDR).

З'ясування розподілу за генотипами мутацій (MDR-штамів) у Новосибірській і Томській областях (Росія) показало, що домінуючою мутацією в гені *rpoB* була заміна Ser531 → Leu (60–70 % рифампіциностійких штамів), а в гені *katG*–Ser315 → Thr (80 % ізоніазидстійких штамів) [48].

Нерівномірний розподіл домінуючих мутацій за генотипами *M. tuberculosis* свідчить про те, що стрімке зростання розповсюдження MDR-штамів у людських популяціях зумовлене селекцією резистентних мікобактерій під час лікування та їх поширенням хворими в подальшому.

Доведено, що стійкість *M. tuberculosis* до хіміотерапевтичних засобів детермінується генетично. Серед штамів різних родин, що спричинюють туберкульоз, стійких до рифампіцину й ізоніазиду, переважає штам W-родини. Здебільшого траплялися мутації в 531-му кодоні гена *rpoB,* який контролює стійкість до рифампіцину, та в 315-му кодоні гена *katG*, який зумовлює резистентність до ізоніазиду [49]. Обґрунтована тенденція до переважної стійкості МБТ генотипу *Beijing* до протитуберкульозних препаратів I ряду, вірогідно вища резистентність виявляється до канаміцину порівняно з іншими генотипами [50]. З метою з'ясування розповсюдженості резистентних штамів *M. tuberculosis* родини *Beijing* до протитуберкульозних препаратів В. Й. Кресюн і К. О. Антоненко (2008) [51] здійснили генотипування *M. tuberculosis.* За їх даними, серед локусів MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40 і ETRA ізолятів родини *Beijing* переважали такі кластери: 355 335, 355 344, 355 345, 356 335, 356 344, 375 344, 385 345, 385 334. Власне, профілі 355 335, 375 334 і 385 334 у 100 % випадків були мультирезистентними, а також характеризувалися високою частотою мутацій у генах *katG* (стійкість до ізоніазиду) і *rpoB* (стійкість до рифампіцину).

Серед причин несприйнятливості *M. tuberculosis* до великих доз антибіотиків може бути утворення персистентних форм. Здатність до їх виникнення зумовлена не тільки мутаційними змінами, а й експресією специфічних генів, зокрема *Rv2626c, Rv2031c* (L-crystallin), *Rv3286c* (sig F), *Rv3133* (dosR). Така здатність підтверджена Т. А. Обзоровой и соавт. (2005) [52] у дослідах на культурі *M. bovis БЦЖ*. Показано, що в період переходу *M. bovis БЦЖ* у стан, що імітує персистенцію *in vitro*, зростає рівень експресії генів *Rv2626c, Rv2031c* (L-crystallin), *Rv3286c* (sig F), *Rv3133* (dosR) та зазнає змін дія антибіотиків на *M. bovis БЦЖ*. Підвищення рівня експресії гена sig F *(Rv3286c)* у культурі *M. tuberculosis* свідчить про те, що sig F-фактор, очевидно, контролює гени, які беруть участь у процесі переходу мікобактерій до стану персистенції.

У дослідженнях на мишах саме штами кластера *W-Beijing* показали високу життєздатність у макрофагах і характеризувалися майже 50-кратно підвищеною, порівняно з *M. tuberculosis* інших ро-

дин, експресією генів, які брали участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідного метаболізму, необхідних для виживання в умовах гранульоми [53]. Підвищеним виживанням мікобактерій можна пояснити результати проведеного нами на базі Одеської клінічної протитуберкульозної лікарні дослідження. Бактеріовиділення методом бактеріоскопії реєстрували весь період стаціонарного лікування у 50 % хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, і лише у 11,5 % хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (RR 1,8; CI 1,04–3,01; χ^2=10,3; p=0,01), що свідчить про підвищену епідеміологічну небезпеку саме мікобактерій генетичної родини *Beijing*. У 14,3 % хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing,* бактеріовиділення було довшим, ніж загальна тривалість стандартного режиму хіміотерапії при туберкульозі органів дихання (7 міс.). Тим часом воно було довшим лише в 1,9 % хворих у разі інфікування збудниками інших генетичних родин. Загальна летальність від туберкульозу в групі хворих, інфікованих збудниками генетичної родини *Beijing* (36,4 %), суттєво перевищувала летальність при інфікуванні збудниками інших генетичних родин (11,7 %) (RR 3,1; 95 % CI 1,45–6,67; χ^2=9,1; p=0,003). Це дозволяє зарахувати інфікування штамами генетичної родини *Beijing* до чинників несприятливого перебігу захворювання (RR 2,42; 95 % CI 1,43–4,10).

Нами обстежено групу жінок із трубно-перитонеальною безплідністю, спричиненою *M. tuberculosis* родини *Beijing (W)* [19]. Належність *M. tuberculosis* до цієї родини визначали методом полімеразної ланцюгової реакції за наявності IS6110 інсерції у міжгенній dnaA–dnaD ділянці. Частота *M. tuberculosis* генотипу *Beijing (W)* у групі обстежених становила 27,8 %. Зауважимо, що при своєчасній адекватній протитуберкульозній терапії перебіг туберкульозного процесу в інфікованих штамами родини *Beijing* при вагітності є менш агресивним [54].

Наведені в огляді узагальнення молекулярно-епідеміологічних досліджень розкривають роль певних генетичних чинників ризику інфікування організму людини МБТ, розповсюдженість генетичного поліморфізму клінічних штамів МБТ і виникнення захворювання, спричиненого зміною їх вірулентності внаслідок явища трансмісії. Подальший генетичний аналіз визначення груп ризику щодо туберкульозу, чутливості до *M. tuberculosis* і розвитку патологічного процесу в людських популяціях, моніторинг генетичної різноманітності штамів МБТ та їх стійкості до протитуберкульозних засобів лікування мають суттєве значення в контролі над епідемією туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болдырева М. Н.* HLA II класса и репродукция / М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 219–224.

2. *Польова С. П.* Репродуктивна функція жінок Чернівецької області, що хворіють на туберкульоз / С. П. Польова // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 128–132.

3. *Щербань М. Н.* Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких / М. Н. Щербань, Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 10. – С. 31.

4. *Polymerase* chain reaction — based seguence — specific oligonucleotide hybridization analys of HLA classes II antigens in pulmonary tuberculosis : relerance to chemotherapy and disease severity / R. Rajalingan, N. K. Mehra, R. C. Jsin [et al.] // J. infect. Dis. – 1996. – N 173. – P. 6669–6676.

5. *Поспелов А. Л.* Влияние некоторых локусов гена NRAMPI и IFN-γ у детей и подростков на предрасположенность к туберкулезу / А. Л. Поспелов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей : науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 107–110.

6. *Польова С. П.* Поліморфізм гена HLA-DRB1 у вагітних із залізодефіцитною анемією, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 88–89.

7. *Генетический* анализ факторов, детерминирующих восприимчивость к туберкулезу / А. С. Апт, Б. В. Никоненко, А. М. Мороз [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1982. – № 12. – С. 83–85.

8. *Генетический* полиморфизм клинических штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Новосибирской области / А. В. Макеева, С. Ф. Орешкова, А. Г. Попова [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 1. – С. 20–23.

9. *Цыганов Е. Н.* Изучение экспрессии факторов воспаления в фагоцитах мышей, чувствительных и резистентных к туберкулезной инфекции / Е. Н. Цыганов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей : науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 135–136.

10. *Strain* differences in the response to infection with small dispersed doses Mycobacterium bovis (BCY) among inberd mice / A. Forget, E. Skamene, P. Gros [et al.] // Infect. and Immunity. – 1981. – N 32. – P. 42–47.

11. *Межлинейные* различия чувствительности мышей к туберкулезу / М. М. Авербах, А. М. Мороз, А. С. Апт [и др.] // Иммунология. – 1980. – № 2. – С. 42–43.

12. *Gros P.* Genetic control of natural resistance to Mycobacterium bovis (RCY) in mice / P. Gros, E. Skamene, A. Forget // J. Immunol. – 1981. – N 127. – P. 2417–2421.

13. *Гены* Beg и Tbc-1, взаимосвязь / Б. В. Никоненко, А. С. Ант, М. Б. Межлумова [и др.] // Генетика. – 1990. – Т. 26, № 12. – С. 2254–2257.

14. *Ерохин В. В.* Современные представления о туберкулезном воспалении / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 1. – С. 128–132.

15. *Пальцев М. А.* Значение биомедицинских фундаментальных исследований для фтизиатрии / М. А. Пальцев // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – № 2. – С. 3–7.

16. *A marked* difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133, N 1. – P. 30–37.

17. *Abebe F.* The emergence of *Beijing* family genotypes of Mycobacterium tuberculosis and low-level protection by bacilli

Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. Bjune // Clin. exp. immunol. – 2006. – Vol. 145, N 3. – P. 389–397.

18. *Tuberculosis* associated with *Mycobacterium tuberculosis Beijing* and non-*Beijing* genotypes: a clinical and immunological comparison / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 105, N 6. – P. 1471–2334.

19. *Nicol M. P.* The clinical consequences of strain diversity in Mycobacterium tuberculosis / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // Trans R. Sos. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 102, N 10. – P. 955–965.

20. *Beijing* family Mycobacterium tuberculosis strains duffer in their intracellular growth in Thp-1 macrophages / S. Theus, K. Eisenach, N. Fomukong [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2007. – Vol. 11, N 10. – P. 1087–1093.

21. *Virulence* of selected Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli / L. Tsenova, E. Ellison, R. Harbacheusky [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 98–106.

22. *Comas I.* The past and future of tuberculosis research [Електронний ресурс] / I. Comas, S. Gagneux // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5, N 10. – Режим доступу : http://www.plospathogens.org/article/

23. *Wang Z.* RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics / Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 57–67.

24. *Arnvig K.* Identification of small RN As in Mycobacterium tuberculosis // K. Arnvig, D. Yong // Mol. Microbiol. – 2009. – Vol. 73. – P. 397–408.

25. *Deciphering* the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome segunce / S. T. Cole, R. Brosch, J. Parkhill [et al.] // Nature. – 1998. – N 393 (6685). – P. 537–544.

26. *Петренко В. І.* Аналіз повного геному M. tuberculosis / В. І. Петренко, О. Є. Богоулєв, В. В. Медведєв // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 64–67.

27. *Лиманский А. И.* Компьютерный анализ инвертированных повторов в геноме микобактерий туберкулеза / А. И. Лиманский, О. Ю. Лиманская, Ю. Л. Волянский // Журнал микробиологии. – 2004. – № 5. – С. 48–52.

28. *Strain* indentifaction of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for, a standardized methodology / Van J. D. A. Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1993. – N 31. – P. 406–409.

29. *Simultaneous* detection and strain differention of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35, N 4. – P. 407–414.

30. *Hermans P. N. M.* Characterization of Major Polymorphic Tandem Repeat in Mycobacterium tuberculosis and its potential use in the epidemiology of Mycobacterium kansasii and Mycobacterium gordonae / P. N. M. Hermans, D. van Soolingen, J. D. A. van Emden // Bacteriol. – 1992. – Vol. 172, N 12. – P. 4157.

31. *Molecular* cloning of highly repeated DNA element from Mycobacterium tuberculosis and it use as an epidemiological tool / B. C. Ross, K. Raios, K. Jackson [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – N 30. – P. 942–946.

32. *Oligonucleotide* (GTG) as a marker for Mycobacterium tuberculosis strain identification / L. J. F. Wild, C. Werely, N. Beyers [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – N 32. – P. 1318–1321.

33. *Gene* expression diversity among Mycobacterium tuberculosis clinical isolates / Q. Gao, K. E. Kripke, A. J. Saldanha [et al.] // Microbiology. – 2005. – Vol. 151 (pt. 1). – P. 5–14.

34. *Mailik A. N.* Effects of genetic variability of Mycobacterium tuberculosis strains on the presentation of disease / A. N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // Lancet Infect. Dis. – 2005. – Vol. 5, N 3, – P. 174–183.

35. *Definition* of the *Beijing* / W Lineage of Mycobacterium tuberculosis on the basis of genetic markers / K. Kremer, J. R. Glynn, T. Lilleback [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N 9. – P. 4040–4049.

36. *Boshoff H. I.* Tuberculosis — metabolism and respiration in the absence of growth / H. I. Boshoff, C. E. Barry // Nat. Rev. Microbiol. – 2005. – N 3. – P. 70–80.

37. *The W-Beijing* lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated / M. B. Reed, S. Gagneux, K. Deriemer [et al.] // J. Bacteriol. – 2007. – Vol. 189, N 7. – P. 2583–2589.

38. *A novel* lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacyl-glycerol in Mycobacterium tuberculosis / J. Daniel, C. Deb, V. S. Dubey [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 3866–3875.

39. *Association* of Mycobacterium tuberculosis *Beijing* genotype with tuberculosis relapse in Singapore / Y. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // Epidemiol. Infect. – 2006. – Vol. 134, N 2. – P. 329–332.

40. *Mycobacterium* tuberculosis *Beijing* genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N. T. Lan, H. T. Lien, le B. Tung [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – N 12. – P. 1633–1635.

41. *Розповсюдженість* резистентних штамів мікобактерій туберкульозу в Миколаївській області України / В. В. Ніколаєвський, Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 5. – С. 72-74.

42. *Ніколаєвський В. В.* Поширення штамів *Micobacterium tuberculosis* на Півдні України за даними генотипування / В. В. Ніколаєвський // Мікробіологічний журнал. – 2006. – Т. 68, № 5. – С. 52–61.

43. *Rindi L.* Variation of the gene expression of Mycobacterium tuberculosis ppe44 gene among clinical isolates / L. Rindi, I. Peroni, N. Lari [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 51, N 2. – P. 381–387.

44. *Genetic* analysis of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU – VNTR genotyping / S. Y. Kovalev, E. Y. Kamaev, M. A. Kravchenko [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, N 7. – P. 746–752.

45. *Преобладание* штаммов Micobacterium tuberculosis семейства *Beijing* и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Я. М. Балабанова, В. В. Николаевский, М. Радди [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 31–36.

46. *Prevalence* of Beijing genotype in Latvian multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates / T. Tracevska, I. Jansone, V. Baumanis [et al.] // Int. J. Tuber. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7, N 11. – P. 1097–1110.

47. *Исакова Ж. Т.* Биологические микрочипы в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью у больных туберкулезом в Республике Кыргызстан / Ж. Т. Исакова, З. К. Гончарова, А. А. Алдашев // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 64–66.

48. *Определение* причин распространения MDK-штаммов на основе анализа рифампицин- и/или изониазид-устойчивых изолятов *M. tuberculosis* / А. Ю. Сивков, А. Н. Болдырев, М. Ш. Азаев [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2006. – № 2. – С. 20–25.

49. *Молекулярно-генетическое* типирование по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов ДНК штаммов M. tuberculosis, выделенных от больных из Самарской об-

ласти / Е. А. Желткова, Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2004. – № 5. – С. 39–43.

50. *Ляшенко А. А.* Клинико-рентгенологическая картина туберкулеза легких, вызванного штаммами *M. tuberculosis* семейства *Beijing,* у больных г. Харькова / А. А. Ляшенко // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2007. – № 3. – С. 74–77.

51. *Кресюн В. Й.* Інформативність генотипування збудника туберкульозу / В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5 (109). – С. 27–31.

52. *Корреляция* между уровнем экспрессии специфических генов Rv3286c, Rv2626c, Rv2031c, Rv3133c и уровнем толерантности Mycobacterium bovis БЦЖ к рифампицину и метронидазолу в различных физиологических состояниях / Т. А. Обзорова, М. И. Артемьев, П. М. Барановский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 2. – С. 34–36.

53. *Association* between Mycobacterium, tuberculosis Beijing/W Lineage Strain Infection and Extra/thoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 409–414.

54. *Польова С. П.* Перебіг вагітності у хворих на туберкульоз жінок, інфікованих *M. tuberculosis* сімейства *Beijing* / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 4. – С. 88–89.

УДК 618.3-06:618.8-009.24]:616-036

В. Г. Маричереда, канд. мед. наук, доц.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:618.8-009.24]:616-036
В. Г. Марічереда
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Генетична складова процесу пологів залишається невизначеною донині. Метою цього дослідження було вивчення причинно-наслідкових зв'язків між експресією генів у плацентах пізніх термінів вагітності і процесом пологів для подальшого визначення ролі генетичних чинників, зокрема профілю генетичної експресії в плаценті, у прогнозуванні акушерської патології. Порівняння профілю генетичної експресії в плацентах після консервативного й оперативного розродження дозволило встановити, що експресія жодного з цих генів не була змінена вірогідно, тобто більше ніж у 2,5 рази. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що процес пологів не чинить істотної дії на експресію генів у плаценті, яка відповідає терміну пологів, що дозволяє застосовувати дослідження профілю генетичної експресії в плаценті для виявлення нових патогенетичних механізмів і біомаркерів акушерської патології.
Ключові слова: експресія генів, пологи, плацента.

UDC 618.3-06:618.8-009.24]:616-036
V. G. Marichereda
ROLE OF GENETIC FACTORS IN REGULATION OF LABOR ACTIVITY
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The genetic constituent of labor process remains unclear up to present. The aim of this research was a study of causal relationship between expression of genes in the placentas of late terms of pregnancy and process of labor for subsequent determination of role of genetic factors, in particular, profile of genetic expression in the placenta, in prognostication of obstetric pathology. Comparison of genetic expression profile in placentas after conservative and operative delivery allowed to set that expression of none of these genes was not changed truthworthy, i. e. more, than 2.5 fold. The obtained data allow to conclude that the process of labor does substantially affect expression of genes in the placenta corresponding to the term of labor, which allows to apply research of genetic expression profile in the placenta in order to reveal new nosotropic mechanisms and biomarkers of obstetric pathology.
Key words: expression of genes, labor, placenta.

Согласно существующим представлениям, продолжительность беременности и начало родов регулируются плодовыми, материнскими и плацентарными факторами. В инициировании и поддержании родов ведущую роль отводят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе плода, которая регулирует выработку материнских гормонов — окситоцина, эстрогенов, прогестерона и релаксина, что опосредованно приводит к стимуляции механических факторов — сократительных волокон миометрия, электрической передаче импульсов между клетками миометрия и продукции воспалительных факторов — цитокинов [1–5]. В результате проведения геномных исследований обнаружено, что во время родов экспрессия генов, связанных с воспалением и иммунным ответом, компонентами внеклеточного матрикса и передачей гормональных сигналов, изменяется (рис. 1) [2; 6–8]. Объектом многих геномных исследований является