

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АМОСОВА АЛЬОНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-002.5-06:616.151.5-097:575.174.015.3

**РОЛЬ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ,
ЩО КОНТРОЛЮЮТЬ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ,
В ПОРУШЕННІ ЇЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ ПРОЦЕСІ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Бажора Юрій Іванович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Клименко Микола Олексійович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри топографічної анатомії та патологічної фізіології

доктор медичних наук, професор **Міщенко Ігор Віталійович**, Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри нормальної фізіології

Захист відбудеться «5» червня 2014 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 в Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

Автореферат розісланий «5» травня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01
доктор медичних наук, професор

В.В.Годован

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патогенетичні механізми змін стану системи гемостазу у хворих на туберкульоз, як і раніше, залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що *M. tuberculosis* спричиняє розвиток гіперкоагуляційного стану у хворих, проте немає єдиної думки щодо характеру змін стану фібринолітичної системи крові: деякі автори вважають, що відбувається її стимуляція, інші – що пригнічення [Каминская Г. О., 2012; Rodríguez-Flores E. et al., 2012]. Остаточо не з'ясовані основні причини виникнення вказаних порушень у хворих на туберкульоз, особливості перебігу та наслідки захворювання з урахуванням особливостей функціонування системи гемостазу.

Неоднозначним є також питання щодо характеру впливу гіперкоагуляції на перебіг туберкульозного процесу. Вважають, що вона може виступати в ролі захисного чинника при туберкульозній інфекції [Мишин В. Ю., 2007]. Тому, можливо, своєчасна, цілеспрямована корекція гемостатичних порушень з урахуванням патогенетичних особливостей може полегшити перебіг та наслідки туберкульозного процесу, прискорити реабілітаційний період.

Багатофакторний патогенез та варіабельність прояву клінічних форм перебігу захворювання дозволяють припустити модулюючий вплив поліморфних варіантів генів, що контролюють синтез коагуляційних факторів та генів фібринолітичної системи. Наявність таких поліморфних варіантів генів може бути причиною тромбогеморагічних ускладнень у хворих, яких можна уникнути при своєчасній коректній діагностиці захворювань схильності [Баранов В. С., 2009]. Дослідження впливу генного поліморфізму на стан гемостатичної системи у хворих на туберкульоз легенів є актуальним. Розповсюдженість генних поліморфізмів (так само, як і фенотипових особливостей) різниться залежно від географічної локалізації, етнічної належності, впливу факторів зовнішнього середовища на реактивність певних індивідуумів. Тому доцільним є визначення вказаних особливостей серед мешканців Одеського регіону. Одними з найбільш розповсюджених та значущих гемостатичних поліморфізмів є мутація в промоторній ділянці гена інгібітора активатора плазміногену ендотеліального типу (ІАП-1) *SERPINE1*, (4G/5G), 4G алель якого асоційований з підвищеним рівнем синтезу та активності ІАП-1 в плазмі крові [Dawson S. J. et al., 1993; Eriksson P. et al., 1995], та мутація у 2-му екзоні А субодиниці гена фібринстабілізуючого фактору *F13A1*, (*Val/Leu*). Його *Leu* алель підвищує рівень активації тромбіном фактора XIIIa і спричинює порушення формування фібринового згустка [Mikkola H. et al., 1994; Ariens R. A. S. et al., 2000].

Актуальною та новою є перспектива встановлення асоціативних зв'язків між показниками системи гемостазу і патогенетичними особливостями розвитку, перебігу, наслідків туберкульозу залежно від індивідуальних генотипічних особливостей пацієнтів. Визначення доцільності використання генетичного тестування хворих для прогнозування змін показників системи гемостазу та розробка предикторів фармакотерапії гемостатичних порушень мають практичне значення для клінічної патофізіології.

Таким чином, визначення патогенетичних особливостей розвитку порушень системи гемостазу у хворих на туберкульоз легенів залежно від генотипу є актуальним, але до кінця не вирішеним питанням, розв'язання якого дозволить у майбутньому покращити лікування цього поширеного захворювання та запобігти розвитку гемостатичних ускладнень у хворих на туберкульоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних держбюджетних НДР МОЗ України, які виконуються на кафедрі клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ): «Імуногенетичні, епідеміологічні, фармакогенетичні та клініко-мікробіологічні аспекти взаємовідносин у системі «паразит-хазяїн» при туберкульозній інфекції в умовах зростання захворюваності на туберкульоз» (№

держреєстрації 0104U010501); «Значення поліморфізму деяких генів схильності до захворювання на туберкульоз в перебігу хвороби та ефективності її лікування» (№ держреєстрації 0110U006662); «Розробка критеріїв ефективності і безпечності фармакотерапії хворих на туберкульоз і гепатити різної етіології на підставі фармакогенетичних досліджень» (№ держреєстрації 0113U001634). Дисертант є співвиконавцем тем.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було з'ясування впливу поліморфних варіантів генів *SERPINE1*, (4G/5G) і *F13A1*, (Val/Leu) на патогенетичні механізми порушень в системі гемостазу при туберкульозній інфекції та особливості перебігу туберкульозного процесу.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі завдання:

1. Визначити особливості деяких показників системи гемостазу у хворих на туберкульоз легенів мешканців Одеського регіону.
2. Встановити патогенетичний взаємозв'язок між порушеннями в системі гемостазу й особливостями перебігу туберкульозного процесу.
3. Визначити розповсюдженість поліморфних варіантів генів системи гемостазу *SERPINE1*, (4G/5G) і *F13A1*, (Val/Leu) у мешканців Одеського регіону.
4. Дослідити розповсюдженість генних поліморфізмів у хворих на туберкульоз легенів мешканців даного регіону.
5. Встановити асоціацію між порушеннями в системі гемостазу та поліморфізмом досліджуваних генів у групі хворих на туберкульоз.
6. За даними біофізичних та біохімічних досліджень визначити особливості показників системи гемостазу при туберкульозній інфекції у хворих, що відрізняються за певними генотипами.

Об'єкт дослідження — патогенез порушень системи гемостазу у хворих на туберкульозну інфекцію.

Предмет дослідження — особливості показників системи гемостазу у хворих на туберкульоз та характер його перебігу на тлі поліморфізму генів системи гемостазу (*SERPINE1*, (4G/5G) і *F13A1*, (Val/Leu)) у хворих Одеського регіону.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, біофізичні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що активація згортальної системи крові у хворих пов'язана з позитивним результатом бактеріологічного дослідження на наявність мікобактерій та відсутністю деструктивних процесів легеневої тканини й резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Вперше було визначено стан системи гемостазу у хворих на туберкульоз за допомогою нового експрес-методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемокоагулографії, що дозволив виявити зміни гемостатичної системи на початковому етапі захворювання з відображенням кінетики змін системи в цілому.

За допомогою лазерної кореляційної спектроскопії показано, що у хворих на тлі гемостатичних порушень відбувається збільшення внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 12 до 38 нм та зниження внеску частинок від 39 до 95 нм. Виявлено, що через два місяці після початку курсу хіміотерапевтичного лікування у хворих відбувається суттєве збільшення внеску в світлорозсіювання рівня великомолекулярних частинок від 39 до 264 нм.

Вперше визначена частота розповсюдженості поліморфних варіантів генів *SERPINE1*, 4G/5G і *F13A1*, Val/Leu серед здорових і хворих на туберкульоз мешканців Одеського регіону. Встановлено характер впливу генних поліморфізмів на зміни показників системи гемостазу у хворих на туберкульоз, що дозволило розширити уявлення про особливості патогенезу гемостатичних порушень.

Знайдена асоціація розподілу генотипів з віком хворих, характером бактеріовиділення й наявністю/відсутністю деструктивних процесів в легенях. Показано,

що поліморфний варіант гена «дикого типу» (*SERPINE1, 5G/5G*) менш за все зустрічався у хворих на вперше діагностований туберкульоз, що може свідчити про більш виражений несприятливий перебіг вказаного типу випадку туберкульозного процесу.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження можуть бути використані для удосконалення лікування, безпосереднього контролю та завчасної профілактики розвитку несприятливих наслідків туберкульозу, оскільки дозволять своєчасно визначити групу хворих зі спадковою схильністю до розвитку гемостатичних ускладнень. Результати дослідження дозволять використовувати поліморфізм генів, що контролюють систему гемостазу, для групування хворих на туберкульоз за типом та ступенем прояву патофізіологічних змін з боку гемостатичних показників. Визначення розподілу частот поліморфних варіантів цих генів дозволить використовувати їх при асоціативному аналізі ризику розвитку й перебігу гемостатичних ускладнень при туберкульозній інфекції та інших захворюваннях, для яких був описаний генетичний поліморфізм даних генів.

Визначені особливості дозволять розробити один з можливих критеріїв для завчасної профілактики виникнення гемостатичних ускладнень та запровадити генетичне тестування у хворих на туберкульоз.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах фтизіопульмонології, загальної та клінічної патологічної фізіології, клінічної імунології, генетики та медичної біології ОНМедУ МОЗ України; у відділеннях Одеської обласної протитуберкульозної лікарні з відділенням для інвалідів Великої Вітчизняної війни; у Державній установі «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, проведені молекулярно-генетичні та біофізичні дослідження. Виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх групування та оформлення у вигляді таблиць і рисунків. Проведено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи були представлені й одержали позитивну оцінку на науково-практичних конференціях: VII міжнародній науково-практичній конференції «Розвиток наукових досліджень 2011» (Полтава, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 165-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів)» (Одеса, 2012); VIII міжнародній науково-практичній конференції «Наукові дослідження – теорія та експеримент 2012» (Полтава, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів)» (Одеса, 2013); IX міжнародній науково-практичній конференції «Розвиток наукових досліджень 2013» (Полтава, 2013); науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття», присвяченій 90-річчю ХМАПО (Харків, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них: 4 наукові статті — в профільних журналах, рекомендованих МОН України, 3 статті — в іноземних виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз, 7 тез доповідей на конференціях, з'їздах та конгресах.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 146 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів

дослідження, висновків та списку літературних джерел, з яких 113 викладені кирилицею і 73 — латиницею. Робота містить 46 таблиць і 19 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на базі Одеської обласної протитуберкульозної клінічної лікарні (ООПТЛ) з відділенням для інвалідів Великої Вітчизняної війни протягом 2010—2013 рр. згідно з біоетичними нормами (протокол комісії з біоетики ОНМедУ № 52-А від 27 грудня 2013 р.).

До дослідження було залучено 315 осіб, які були поділені на дві групи. До першої групи — контрольної — зараховані здорові особи, студенти ОНМедУ, віком від 17 до 27 років (n=54). Група хворих включала 261 особу, що знаходились на стаціонарному лікуванні в ООПТЛ протягом двох місяців. Основним типом випадку туберкульозу, що виявлявся у хворих, був вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) (61,2 %). Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) виявлявся у 14,7 % пацієнтів, рецидив туберкульозу (РТБ) — у 9,4 %. У 5,8 % хворих був діагностований туберкульоз із тривалим анамнезом лікування (клініко-рентгенолабораторне погіршення стану після основного та повторного курсу терапії), інший туберкульоз — у 3,6 %. У решти пацієнтів (5,3 %) були виявлені: ризик МРТБ (1,8 %) і туберкульоз із розширеною резистентністю (1,3 %). Необхідні анамнестичні дані (вік, стать, місце постійного проживання, клінічний діагноз, особливості перебігу туберкульозного процесу) були отримані при аналізі історій хвороб, згідно з дозволом головного лікаря ООПТЛ. Діагноз туберкульозу був встановлений на підставі результатів клінічних, мікробіологічних та рентгенологічних досліджень. Також були проаналізовані дані про тип випадку туберкульозного процесу, характер бактеріовиділення, наявність/відсутність деструктивних процесів в легенях та резистентності до протитуберкульозних препаратів.

В обох групах обстежених осіб було проведено біохімічне дослідження деяких показників системи гемостазу. Коагулограма включала: визначення кількості тромбоцитів (КТ), швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів (АТ), часу рекальцифікації плазми (ЧРП), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), загального фібриногену (Ф), фібринолітичної активності крові (ФАК), активності фібринстабілізуючого фактора (ФСФ), ретракції кров'яного згустка (РКЗ) та прокоагуляційного тесту (етанолового) [Горячковський О. М., 2005; Меньшиков В. В., 2002].

Біофізичні методи включали визначення агрегатного стану крові, гемокоагуляції й фібринолізу методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемокоагулографії (НППК) та визначення макромолекулярного складу плазми крові методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Для визначення хронометричних і амплітудних констант гемокоагуляції був застосований метод НППК з використанням аналізатора реологічних властивостей крові портативного АРП-01 «Меднорд» (Томськ, Російська Федерація). Цей апарат призначений для клінічних досліджень, аналізу й інтегративної оцінки гемокоагуляції та фібринолізу. В основі методу лежить реєстрація незначних змін агрегатного стану крові, що відбивають внутрішні процеси, які перебігають у крові при її згортанні та лізису згустка. Протягом усього дослідження (60 хв) будується графік, який відображає процес, розраховуються амплітудні та хронометричні константи, які дають уяву про основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу [Тютрин І. І., Тарабрін О. О., 2013].

Вивчення субфракційного складу плазми крові методом ЛКС-метрії [Бажора Ю. І., Носкін Л. С., 2002] здійснювали за допомогою лазерного кореляційного спектрометра ЛКС-03 «Инттокс» (Російська Федерація).

Молекулярно-генетичні дослідження проводилися шляхом виділення геномної ДНК з цільної крові обстежених осіб за допомогою реагентів комерційного набору «ДНК-

сорб-Б» («АмплиСенс», Російська Федерація). Визначення поліморфізмів генів *SERPINE1(4G/5G)* і *F13 (Val/Leu)* відбувалось шляхом ампліфікації поліморфних ділянок методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК-технологія» (Російська Федерація). До суміші додавали локуспецифічні олігонуклеотидні праймери та термостабільні ДНК-полімерази згідно з протоколом ПЛР для одномоментного аналізу поліморфізмів даних генів [Arand M. et al., 1995]. Продукти ампліфікації піддавалися ендонуклеазній рестрикції з наступним аналізом отриманих продуктів в 2 % агарозному гелі з етидієм бромідом. Продукти рестрикції шляхом електрофорезу візуалізувалися в ультрафіолетовому світлі. Аналіз електрофорезу отриманих фрагментів поліморфного варіанта гена *SERPINE1* відповідав 77 і 22 п.н. для 5G алелей та 98 п.н. для 4G алелей під час візуалізації в прохідному ультрафіолетовому світлі.

Ампліфікована довжина поліморфного продукту гена *F13A1* становила 114 п.н. для гомозигот за *Leu* алелем. Після рестрикції та електрофорезу довжина фрагментів у гомозигот за *Val* алелем дорівнювала 94 п.н. У гетерозигот – 114 та 94 п.н. (*Val/Leu*) відповідно — були наявні обидва фрагменти в прохідному ультрафіолетовому світлі.

Статистичні методи обробки результатів включали визначення середнього значення, стандартної помилки середнього арифметичного, критерію Пірсона і відносного ризику за допомогою пакету програм «Statistica 6.0» та Microsoft Excel–2003. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези (p) приймався таким, що дорівнює 0,05 [Гланц С., 1998; Петри А., 2003].

Результати дослідження. У хворих в динаміці перебігу туберкульозного процесу були виявлені порушення плазмової та фібринолітичної ланок системи гемостазу, що проявлялися в прокоагуляційному зрушенні та пригніченні активності фібринолітичної системи.

Аналіз показників коагулограми у хворих на туберкульоз на момент госпіталізації виявив статистично вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів на 16,1 % і вмісту фібриногену на 103,3 %. Позитивний етаноловий тест був виявлений у 40 % пацієнтів порівняно з контрольною групою здорових осіб. Через два місяці після початку стаціонарного лікування у хворих спостерігалось вірогідне збільшення кількості тромбоцитів на 15,9 %, скорочення часу рекальцифікації плазми крові на 11,2 %, незначне зниження активності фібринстабілізуючого фактора на 5,8 % та інтенсивності ретракції кров'яного згустка на 6,0 %, ніж на початку лікування. Слід зауважити, що порівняно з контрольною групою, у хворих після курсу хіміотерапії відбулося збільшення кількості тромбоцитів на 26,1 % і показника фібринолітичної активності крові на 3,6 % (табл. 1).

Порівняльний аналіз змін гемопоказників при позитивному/негативному результаті бактеріологічного дослідження виявив у групі хворих з позитивним результатом бактеріологічного дослідження (МБТ+) вірогідно більший вміст загального фібриногену на 46,6 %, ніж у хворих без бактеріовиділення (МБТ-) на початку лікування. Це може бути пов'язано з активністю туберкульозного процесу, а саме з кількістю *M. tuberculosis*. Відомо, що при бактеріоскопічному дослідженні методом Ціля — Нільсена мікобактерії туберкульозу виявляються лише тоді, коли є не менш ніж 50 тис. бактеріальних клітин в 1 мл патологічного матеріалу [Инсанов А., 2005].

Аналіз змін показників системи гемостазу пацієнтів при наявності/відсутності деструктивних процесів у легенях виявив у хворих без деструктивних процесів (Деструкція-) вірогідне зниження активності показника фібринолітичної активності крові на 5,7 % порівняно з групою хворих з наявною деструкцією (Деструкція+).

Показники тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу
у контрольній групі та групі хворих на туберкульоз (M ± m)

№ п.п.	Показник	Здорові особи (контрольна група, n=40)	Хворі на туберкульоз (n=224)	
			На початку лікування	Через 2 міс. після початку лікування
1.	Кількість тромбоцитів, ×10 ⁹ /л	259,5 ± 3,7	282,9 ± 6,8	327,2 ± 8,8 ^{2,3}
2.	Агрегація тромбоцитів, с	38,4 ± 1,0	44,6 ± 0,8 ¹	42,8 ± 0,8 ²
3.	Час рекальцифікації плазми, с	137,1 ± 5,8	138,9 ± 2,5	123,4 ± 2,6 ^{2,3}
4.	Фібриноген, г/л	3,0 ± 0,2	6,1 ± 0,2 ¹	5,6 ± 0,2 ²
5.	Фібринолітична активність крові, хв	170,80 ± 1,96	176,4 ± 1,3	177,0 ± 1,3 ²
6.	Фібринстабілізуючий фактор, с	66,4 ± 1,6	70,3 ± 0,8	74,4 ± 1,0 ^{2,3}
7.	Ретракція кров'яного згустка, %	40 ± 1	42 ± 1	39 ± 1 ³

Примітки: 1. ¹ - статистично вірогідні зміни між групою хворих на початку лікування та контрольною групою.
2. ² - між групою хворих через 2 міс. після початку лікування та контрольною групою
3. ³ – в групі хворих на початку лікування та через 2 міс. після початку лікування; p<0,05.

Це побічно може свідчити про пригнічення фібринолізу у хворих без деструкції. Отримані результати можна пояснити впливом тромбоцитів як на процеси згортання крові, так і на імуногенез й неспецифічну резистентність організму. Відомо, що простагландини й лейкотрієни, синтезовані тромбоцитами, здатні модулювати імунну відповідь на різні антигени, в тому числі *M. tuberculosis* [Березов Т. Т., 1998]. В свою чергу, відкладення фібрину є закономірною тканинною реакцією при будь-якій запальній реакції, а його розсмоктування — необхідною умовою репарації. Тому формування деструкцій при туберкульозному процесі є результатом комплексу складних процесів і на кінцевому етапі у значному ступені залежить від співвідношення згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем [Корж Е. В., 2006].

Міжгруповий аналіз стану показників гемостатичної системи при наявності/відсутності резистентності мікобактерій до протитуберкульозних препаратів виявив зниження активності фібринстабілізуючого фактора на 4,2 % у хворих без резистентності через два місяці після початку лікувального курсу. Зазначене може бути пов'язане зі зниженою можливістю до пристосування резистентних штамів *M. tuberculosis* порівняно з медикаментозно чутливими [Billington O. J., 1999; Тунгусова О. С. та співавт., 2005].

За допомогою нового методу реєстрації агрегатного стану крові — низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемокоагулографії — було визначено особливості динаміки утворення та лізису кров'яного згустка у хворих на туберкульоз з

відображенням кінетики змін, що відбуваються в системі в цілому. Найбільш вірогідні відмінності (порівняно зі здоровими особами) знайдені для показників інтенсивності контактної фази коагуляції (збільшення активності на 79,3 %), максимальної щільності згустка (збільшення на 167,9 %) та інтенсивності ретракції й лізису згустка (зменшення активності на 83,3 %). Отримані результати збіглися з даними коагулограми та виявили прокоагуляційне зрушення і пригнічення фібринолізу. Проте у хворих, досліджених за допомогою коагулограми, не спостерігались вірогідні зміни даних, відповідних показникам НПК: швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів і кількості тромбоцитів. Застосований метод в результаті виявився також більш економічним, високоточним, інформативним методом діагностики, отримані дані легко інтерпретувати, порушення функціонування гемостатичної системи у хворих можна виявити на ранніх етапах. Належна діагностика розладів у системі гемостазу зумовлює їх своєчасну корекцію, що може зменшити кількість небажаних наслідків та полегшити перебіг процесу.

Оцінка порушень гемостазу неможлива без аналізу функціонування системного гомеостазу. За допомогою ЛКС встановлено, що у хворих на туберкульоз на тлі прокоагуляційних змін системи гемостазу й невираженого пригнічення фібринолізу в плазмі крові було виявлене вірогідне збільшення внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 12 до 38 нм та зниження відсоткового внеску частинок від 39 до 95 нм. Через два місяці після початку курсу хіміотерапевтичного лікування у хворих відзначалося суттєве збільшення внеску в світлорозсіювання великомолекулярних частинок з радіусом від 96 до 264 нм, що може бути результатом активного формування імунних комплексів.

Проаналізовано вплив поліморфних варіантів генів *SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu* на деякі показники системи гемостазу та особливості перебігу туберкульозного процесу у хворих. В ході дослідження було встановлено, що відсотковий розподіл поліморфних варіантів гена *SERPINE1*, *4G/5G* у хворих на туберкульоз вірогідно не відрізняється від контрольної групи і відповідає відсотковому розподілу в європейській популяції (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл поліморфних варіантів гена *SERPINE1*, *4G/5G*
у хворих на туберкульоз легенів

№ п.п.	Група	Кількість (n)	Генотипи (%)			Алелі (частота)	
			4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G
1.	Контрольна	39	35,9	43,6	20,5	0,58	0,42
2.	Хворі на туберкульоз	120	39,2	50,0	10,8	0,64	0,36
3.	Європейська популяція	¹	26	50	14	0,60	0,40

Примітки: 1. ¹ — Online Mendelian Inheritance in Man. Updated 18.03.2014. Cited 20.03.2014. URL: <http://omim.org/entry/173360>

У групі хворих після 60 років (III вікова група) спостерігалось вірогідне зниження частоти зустрічальності *5G/5G* генотипу, що відповідає нормальному рівню ІАП-1 в плазмі крові порівняно з групою молодих від 20 до 44 років (I вікова група) ($\chi^2=11,6$; $p=0,001$; 95 % CI 32,1–107,9). Вказане може бути, з одного боку, пов'язане зі зменшенням, власне кількості хворих III вікової групи, а з другого — побічно свідчити про протективну роль *4G* алеля у хворих після 60 років, сприяючи відокремленню туберкульозних осередків і перешкоджаючи дисемінації мікобактерій.

Аналіз розподілу поліморфних варіантів гена *SERPINE1*, *4G/5G* при позитивному/негативному результаті бактеріологічного дослідження виявив у хворих з бактеріовиділенням значно меншу частоту зустрічальності *5G/5G* генотипу, ніж у хворих без бактеріовиділення (на 34,2 %) ($\chi^2=7,32$; $p=0,007$; $RR=0,15$; 95 % CI 0,03–0,61).

Порівняльний аналіз розподілу генотипів хворих залежно від типу випадку туберкульозного процесу виявив вірогідне зниження частоти зустрічальності *5G/5G* генотипу порівняно з контрольною групою ($\chi^2=6,0$; $p=0,01$; $RR=3,74$; 95 % CI 1,20–11,65) лише у групі пацієнтів з вперше діагностованим туберкульозом.

Частота зустрічальності *4G/4G* генотипу на 26,1 % більша у хворих без деструктивних процесів у легенях порівняно з хворими з наявною деструкцією ($\chi^2=8,35$; $p=0,04$; $RR=2,22$; 95 % CI 1,23–4,03). Це може створювати умови для більш вираженого пригнічення активності фібринолітичної системи крові (рис. 1). Результати дослідження збігаються з отриманими даними при аналізі коагулограм щодо порушень показників системи гемостазу у хворих.

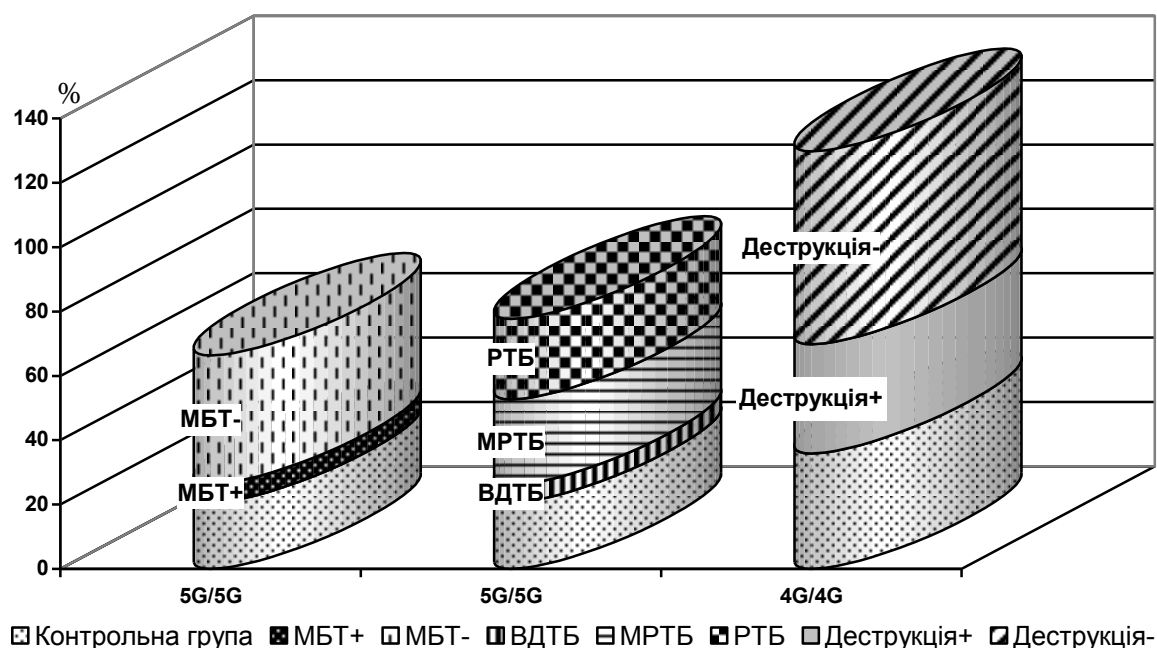


Рис. 1. Розподіл статистично вірогідних частот генотипів поліморфних варіантів гена *SERPINE1*, *4G/5G* у пацієнтів залежно від патогенетичних особливостей туберкульозу ($p<0,05$)

У результаті дослідження було також визначено, що *4G/4G* генотип асоційований з максимальним зниженням інтенсивності фібринолітичної активності крові (на 7,4 %) серед інших генотипів поліморфного гена *SERPINE1*, *4G/5G* і максимальним підвищенням рівня загального фібриногену (на 124,3 %; $p<0,05$) у хворих на туберкульоз (рис. 2).

Відсотковий розподіл поліморфних варіантів гена фібринстабілізуючого фактора *F13A1*, *Val/Leu* у хворих на туберкульоз також вірогідно не відрізнявся від поліморфних частот генів контрольної групи та відповідав розподілу в європеїдній расі. Отже, асоціації між поліморфними варіантами цього гена і підвищеним ризиком розвитку туберкульозного процесу у хворих виявлено не було.

При поліморфізмі гена *F13A1*, *Val/Leu* у хворих спостерігалось вірогідне збільшення частоти поліморфного *Leu* алеля, що зумовлює порушення кінетики зшивання фібрину в III-й віковій групі хворих порівняно з I-ю ($\chi^2=5,06$; $p=0,003$; $RR=0,56$; 95 % CI

0,34–0,93) та II-ю (45-59 років) ($\chi^2=4,02$; $p=0,005$; $RR=0,49$; 95 % CI 0,25–0,95) віковими групами. Вказані зміни супроводжувалися відповідним вірогідним зниженням частоти *Val* алеля в III-й віковій групі порівняно з I-ю ($\chi^2=5,06$; $p=0,003$; $RR=1,80$; 95 % CI 1,01–1,38) і II-ю ($\chi^2=4,02$; $p=0,005$; $RR=1,26$; 95 % CI 0,94–1,68) віковими групами, а також зниженням частоти *Val/Val* генотипу порівняно з I-ю віковою групою ($\chi^2=7,57$; $p=0,006$; $RR=1,64$; 95 % CI 1,09–2,44).

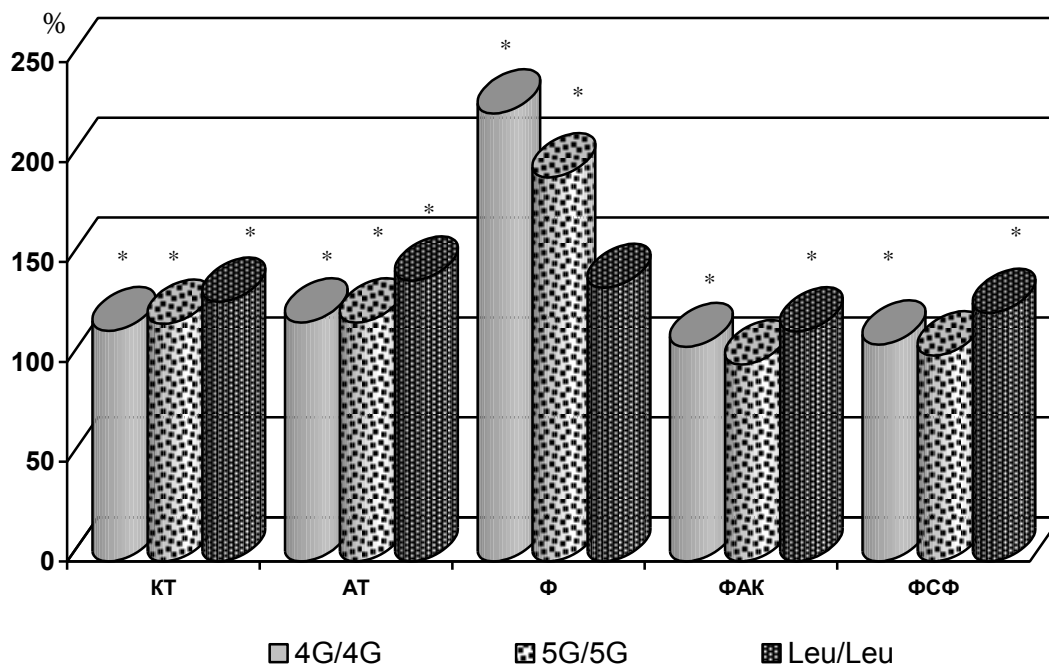


Рис. 2. Розподіл частот генотипів поліморфних варіантів генів *SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu* у пацієнтів з порушеннями деяких показників системи гемостазу (* — статистично вірогідні відмінності з контрольною групою, $p < 0,05$)

Аналіз змін показників коагулограми залежно від поліморфних варіантів гена *F13A1*, *Val/Leu* виявив асоціацію *Leu/Leu* генотипу з максимальним рівнем зниження активності фібринстабілізуючого фактора у хворих на початку лікування, що супроводжувалося збільшенням показника на 24,5 % порівняно з іншими генотипами (див. рис. 2). Вказане може свідчити про зниження функціональної активності фібринстабілізуючого фактора і порушення формування стабільних фібрин-полімерних згустків у хворих з цим генотипом.

У судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу у цих хворих також було виявлене підвищення кількості тромбоцитів на 29,9 % і швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів на 40,6 %. У плазмовій ланці — вірогідне збільшення рівня фібринолітичної активності крові (на 15,1 %).

Таким чином, отримані результати розширюють уяву про патогенез порушень функціонування системи гемостазу з урахуванням генетичних особливостей інфікованої людини, що впливають на патогенетичні процеси розвитку, перебігу та результату туберкульозу. Визначення особливостей впливу генних поліморфізмів на характер змін в системі гемостазу має значення для прогнозування розвитку та завчасної профілактики несприятливих наслідків туберкульозу.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній роботі протитуберкульозних закладів для удосконалення профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів. Своєчасне визначення груп ризику та моніторинг перебігу інфекційного процесу дозволять сформувати групи ризику розвитку несприятливого

результату, оптимізувати лікування та профілактику гемостатичних ускладнень у хворих на туберкульоз. Це стане можливим при проведенні подальших молекулярно-епідеміологічних досліджень для виявлення частот поліморфних варіантів генів, що контролюють «гарячі» точки каскадів згортання крові та фібринолізу в регіоні в цілому, їх співвідношення з поліморфізмом генів ферментів детоксикації ксенобіотиків та чутливості до інфікування мікобактеріями туберкульозу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове розв'язання наукового завдання патологічної фізіології, яке полягає у встановленні особливостей патогенезу порушень системи гемостазу залежно від впливу поліморфних варіантів генів гемостатичної системи (*SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu*) на особливості перебігу туберкульозного процесу.

1. У хворих в динаміці перебігу туберкульозного процесу виявлене порушення коагуляційної та фібринолітичної ланок системи гемостазу, що проявляється в прокоагуляційному зрушенні й пригніченні фібринолізу. Зміни показників системи гемостазу у хворих пов'язані з позитивним результатом бактеріологічного дослідження, відсутністю деструктивних процесів в легенях і резистентності мікобактерій до протитуберкульозних препаратів ($p < 0,05$).

2. Встановлені особливості динаміки утворення та лізису кров'яного згустка у хворих на туберкульоз з відображенням кінетики змін, що відбуваються в системі в цілому, порівняно зі здоровими особами, при застосуванні експрес-методу низькочастотної п'єзоелектричної гемокоагулографії. Найбільші вірогідні відмінності знайдені для показників інтенсивності контактної фази коагуляції (збільшення активності на 79,3 %), максимальної щільності згустка (збільшення на 167,9 %) та інтенсивності ретракції й лізису згустка (зменшення активності на 83,3 %).

3. У хворих на туберкульоз легенів на тлі активації системи гемостазу й невираженого пригнічення фібринолізу в плазмі крові відбувається вірогідне збільшення внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 12 до 38 нм та зниження внеску частинок радіусом від 39 до 95 нм. Через два місяці після початку курсу хіміотерапевтичного лікування у хворих відзначається суттєве збільшення внеску в світлорозсіювання рівня великомолекулярних частинок радіусом від 39 до 264 нм, що може бути результатом активного формування імунних комплексів.

4. В ході дослідження встановлено, що частота зустрічальності поліморфних варіантів генів *SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu* у хворих на туберкульоз вірогідно не відрізняється від здорових осіб. Показано, що у хворих з поліморфізмом гена *SERPINE1*, *4G/5G* після 60 років відбувається вірогідне зниження частоти *5G/5G* порівняно з групою хворих від 20 до 44 років.

5. При поліморфізмі гена *F13A1(Val/Leu)* у хворих спостерігається вірогідне збільшення частоти зустрічальності поліморфного *Leu* алеля, який зумовлює порушення кінетики зшивання фібрину у хворих після 60 років порівняно з хворими від 20 до 44 років і від 45 до 59 років. Вказані зміни супроводжуються також відповідним вірогідним зниженням у хворих після 60 років частоти *Val* алеля порівняно з хворими від 20 до 44 років і від 45 до 59 років. Також спостерігалось зниження частоти *Val/Val* генотипу у хворих після 60 років порівняно з хворими від 20 до 44 років.

6. Встановлена асоціація *5G/5G* генотипу (що відповідає за нормальний рівень інгібітора активатора плазміногену 1-го типу в плазмі крові) з характером бактеріовиділення. У хворих з позитивним результатом бактеріологічного дослідження спостерігається вірогідне зниження частоти зустрічальності *5G/5G* генотипу порівняно з групою без бактеріовиділення. У хворих на вперше діагностований туберкульоз

відмічається також зниження частоти 5G/5G генотипу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Частота зустрічальності 4G/4G генотипу (що відповідає за підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену 1-го типу в плазмі крові) вірогідно більша у хворих без деструктивних процесів у легенях порівняно з хворими з наявною деструкцією. Знайдено також, що 4G/4G генотип асоційований з максимальним зниженням інтенсивності фібринолітичної активності крові серед інших генотипів поліморфного гена *SERPINE1*, 4G/5G і максимальним підвищенням рівня загального фібриногену (на 124,3 %; $p < 0,05$) у хворих.

7. *Leu/Leu* генотип гена *F13A1* асоційований з найбільшим зниженням активності фібринстабілізуючого фактора у хворих, що відповідає вірогідному збільшенню показника на 24,5 % порівняно з іншими генотипами на початку лікування ($p < 0,05$). У судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу у хворих з *Leu/Leu* генотипом встановлено максимальне підвищення кількості тромбоцитів (на 29,9 %) та швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів (на 40,6 %). У плазмовій ланці — виражене пригнічення фібринолітичної активності крові (на 15,1 %).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Амосова А. В. Стан системи гемостазу в динаміці перебігу туберкульозного процесу / А. В. Амосова // Одеський медичний журнал. – 2013. – Т. 136, № 2. – С. 33–36.

2. Amosova A. V. Estimation of the state of the hemostasis system in patients with tubercular infection by the method of low-frequency vibration piezoelectric hemocoagulography / Yu. I. Bazhora, A. V. Amosova, O. A. Tarabrin // China Journal of Modern Medicine. – 2013. – N. 11. – P. 1–6.

Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у проведенні біохімічних та біофізичних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті.

3. Амосова А. В. Стан системи гемостазу у хворих з різними типами випадку туберкульозу / Ю. І. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова // Інтегративна антропологія. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 60–64.

Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз історій хвороб, участь у виконанні біохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів, оформлення і написання статті.

4. Амосова А. В. Аналіз стану системи гемостазу у хворих на туберкульозну інфекцію / Ю. І. Бажора, О. О. Тарабрін, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, № 3 (45). – С. 12–15.

Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, формування груп хворих, участь у виконанні біохімічних та біофізичних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, оформлення і написання статті.

5. Амосова А. В. Лазерна кореляційна спектроскопія макромолекулярних комплексів плазми крові у хворих на туберкульоз з порушеннями стану системи гемостазу / Ю. І. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова // Одеський медичний журнал. – 2013. – Т. 140, № 6. – С. 4–8.

Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, формування груп хворих, набір клінічного матеріалу, участь у проведенні біохімічних та біофізичних досліджень, аналіз результатів ЛКС-метрії, статистична обробка отриманих результатів, оформлення і написання статті.

6. Amosova A. V. Features of the hemostasis system state in patients with pulmonary tuberculosis detected by the method of low-frequency vibration piezoelectric hemocoagulography / Yu. I. Bazhora, A. V. Amosova, O. A. Tarabrin, M. M. Chesnokova // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, N. 10. – P. 613 – 624.

Внесок дисертанта – формування груп хворих, участь у проведенні біохімічних та біофізичних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, оформлення і написання статті.

7. Амосова А. В. Состояние системы гемостаза у больных туберкулезом при полиморфизме гена SERPINE1, 4G/5G / Ю. И. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова // European Applied Sciences. – 2013. – Vol. 1, N.11. – P. 38–41.

Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, організація дослідження, аналіз історій хвороб, виконання молекулярно-генетичних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті.

8. Амосова А. В. Генний поліморфізм системи гемостазу та туберкульоз / А. В. Амосова // Розвиток наукових досліджень 2011 : 7-ма міжнар. наук.-практ. конф., 28-30 листопада 2011 р., Полтава : матеріали. – Полтава, 2011. – Т. 4. – С. 8–12.

9. Амосова А. В. Щодо стану системи гемостазу у хворих на туберкульозний процес в Одеському регіоні / А. В. Амосова // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 165-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького, 19–20 квітня 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2012. – С. 46.

10. Амосова А. В. Деякі особливості стану системи гемостазу у хворих на туберкульоз Одеського регіону / А. В. Амосова // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2012 : 8-ма міжнар. наук.-практ. конф., 28-30 травня 2012 р., Полтава : матеріали. – Полтава, 2012. – Т. 4. – С. 6–8.

11. Амосова А. В. Щодо методів діагностики порушень функціонування системи гемостазу у хворих на туберкульозну інфекцію / А. В. Амосова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – Додаток № 1. – С. 10. (Медико-соціальні проблеми туберкульозу в Україні : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 18–19 березня 2013 р., Київ : тези).

12. Амосова А. В. Щодо методів визначення стану системи гемостазу у хворих на туберкульозну інфекцію / А. В. Амосова // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 100-річчю з дня народження К. Д. Двужильної, 14–15 березня 2013 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2013. – С. 36.

13. Амосова А. В. Оцінка стану системного гомеостазу методом лазерної кореляційної спектроскопії у хворих на туберкульоз з порушеннями стану системи гемостазу / А. В. Амосова, М. М. Чеснокова // Розвиток наукових досліджень 2013 : 9-та міжнар. наук.-практ. конф., 25–27 листопада 2013 р., Полтава : матеріали. – Полтава, 2013. – Т. 4. – С. 14-15.

Внесок дисертанта – аналіз історій хвороб, формування груп хворих, участь у виконанні біохімічних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, написання тез.

14. Амосова А. В. Аналіз системи гемостазу у хворих на туберкульоз методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемокоагулографії / А. В. Амосова, Д. Г. Гавриченко // Медицина XXI століття : наук.-практ. конф. молодих вчених, присв. 90-річчю ХМАПО, 27 листоп. 2013 р., Харків : матеріали. – Харків, 2013. – С. 4.

Внесок дисертанта – аналіз історій хвороб, організація дослідження, формування груп хворих, участь у проведенні біохімічних та біофізичних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, написання тез.

АНОТАЦІЯ

Амосова А. В. Роль поліморфних варіантів генів, що контролюють систему гемостазу, в порушенні її функції при туберкульозному процесі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2014.

Дисертаційна робота присвячена проблемі визначення особливостей патогенезу порушення системи гемостазу у хворих на туберкульоз на тлі поліморфізму генів *SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu*.

Проведено біохімічне дослідження плазми крові, вперше застосовано метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемокоагулографії у хворих на туберкульоз. Проведено дослідження макромолекулярного складу плазми крові методом лазерної кореляційної спектроскопії та молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів генів системи гемостазу.

У хворих в динаміці перебігу туберкульозного процесу спостерігаються прокоагуляційне зрушення і пригнічення активності фібринолітичної системи. Зміни гемостазу пов'язані з позитивним результатом бактеріологічного дослідження, відсутністю деструктивних процесів у легенях і резистентності мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. Показано, що у цих хворих відбувається збільшення внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 12 до 38 нм. Встановлений зв'язок поліморфізмів генів *SERPINE1*, *4G/5G* і *F13A1*, *Val/Leu* зі збільшенням віку хворих, позитивним результатом бактеріовиділення, типом випадку вперше діагностованого туберкульозу та відсутністю деструктивних процесів у легенях. Показано суттєвий внесок генних поліморфізмів у зміни рівня деяких гемокоагуляційних показників.

Ключові слова: туберкульоз, гемостаз, поліморфізм генів гемостазу, коагулограма, п'єзоелектрична гемокоагулографія, лазерна спектроскопія.

АННОТАЦИЯ

Амосова А. В. Роль полиморфных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, в нарушении ее функции при туберкулезном процессе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2014.

Диссертационная работа посвящена проблеме патогенетических особенностей нарушения системы гемостаза у больных туберкулезом на фоне полиморфизма генов *SERPINE1*, *4G/5G* и *F13A1*, *Val/Leu*.

Проведены анализ медицинской документации, биохимические исследования плазмы крови (коагулограмма). Впервые показана возможность использования метода низкочастотной пьезоэлектрической гемокоагулографии для определения хронометрических и амплитудных констант агрегатного состояния крови, гемокоагуляции и фибринолиза у больных туберкулезом. Было проведено исследование макромолекулярного состава плазмы крови методом лазерной корреляционной спектроскопии и молекулярно-генетические исследования полиморфных вариантов генов системы гемостаза у больных туберкулезом.

Установлено, что у больных в динамике течения туберкулезного процесса наблюдаются нарушения в коагуляционном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза, которые проявляются в прокоагуляционном сдвиге и угнетении фибринолиза. Активация системы гемостаза у больных связана с положительным результатом бактериологического исследования, отсутствием деструктивных процессов в легких и резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам ($p < 0,05$).

Показано, что у больных туберкулезом на фоне прокоагуляционного сдвига системы гемостаза и невыраженного угнетения фибринолиза в плазме крови происходит достоверное увеличение вклада в светорассеивание частиц с гидродинамическим радиусом от 12 до 38 нм и снижение вклада частиц радиусом от 39 до 95 нм. Через два месяца после начала курса химиотерапевтического лечения у больных отмечается существенное ($p < 0,05$) увеличение вклада в светорассеивание уровня крупномолекулярных частиц с радиусом от 96 до 264 нм.

Проанализирована частота полиморфных вариантов генов *SERPINE1*, *4G/5G* и *F13A1*, *Val/Leu* у больных туберкулезом. Выявлено отсутствие ассоциации между полиморфными вариантами данных генов и повышенным риском развития туберкулезного процесса. Показана связь полиморфных вариантов генов с возрастом. В группе больных старше 60 лет достоверно реже встречается *5G/5G* генотип и *Val* аллель и, соответственно, чаще *Leu* аллель. Установлена ассоциация полиморфных вариантов гена *SERPINE1*, *4G/5G* с характером бактериовыделения, типом туберкулезного процесса и отсутствием деструктивных процессов в легких. У больных с впервые диагностированным туберкулезом и позитивным результатом бактериовыделения достоверно реже встречается *5G/5G* генотип. Частота *4G/4G* генотипа чаще встречается у больных без деструктивных процессов в легких. Показан существенный вклад генных полиморфизмов в изменение уровня гемокоагулологических показателей у больных. Генотип *4G/4G* гена *SERPINE1* ассоциирован с максимальным снижением интенсивности фибринолитической активности крови среди генотипов полиморфного гена *SERPINE1*, *4G/5G* и максимальным увеличением уровня общего фибриногена (на 124,3 %; $p < 0,05$) у больных туберкулезом. *Leu/Leu* генотип гена *F13A1* ассоциирован с максимальным снижением активности фибринстабилизирующего фактора (на 24,5 %). В сосудистотромбоцитарном звене гемостаза у больных с *Leu/Leu* генотипом выявлено максимальное повышение количества тромбоцитов (на 29,9 %) и скорости спонтанной агрегации тромбоцитов (на 40,6 %). В плазменном звене – максимальное угнетение фибринолитической активности крови (на 15,1 %).

Ключевые слова: туберкулез, гемостаз, полиморфизм генов гемостаза, коагулограмма, пьезоэлектрическая гемокоагулография, лазерная спектроскопия.

SUMMARY

Amosova A. V. Role of polymorphic genes' variants controlling the system of hemostasis in its malfunction at tuberculous process. – On the privileges of manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 – Pathological Physiology. – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2014.

The scientific research concerns pathogenetic features of hemostatic disorders in patients with tuberculosis on the background of gene polymorphisms *SERPINE1*, *4G/5G* and *F13A1*, *Val/Leu*.

Analysis of medical records, biochemical studies of blood plasma, biophysical method of low-frequency vibration piezoelectric hemocoagulography, studies of the macromolecular

composition of blood plasma by laser correlation spectroscopy and molecular-genetic studies of gene polymorphism of system of hemostasis in patients with tuberculosis were made.

It was found that patients in the dynamics of the tuberculous process revealed coagulation activation and inhibition of the fibrinolytic system. Changes in the hemostatic system are connected with a positive bacteriological study, the absence of destructive processes in lungs and the resistance of mycobacteria to antituberculosis drugs. It is shown that patients with above mentioned hemostatic disorders have increased level of light scattering particles contribution with a hydrodynamic radius from 12 to 38 nm. Analysis of polymorphic genes prevalence *SERPINE1*, *4G/5G* and *F13A1*, *Val/Leu* showed no association with increased risk of tuberculosis. The association of gene polymorphism with age, positive result of bacteriological studies, type of case of tuberculosis and the absence of destructive processes in the lungs was revealed. There was also significant contribution of gene polymorphisms in changes of some hemostatic indexes level.

Keywords: tuberculosis, hemostasis, gene polymorphisms of hemostasis, coagulogram, piezoelectric hemokoagulography, laser spectroscopy.