

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ЧЕСНОКОВА МАРИНА МИХАЙЛІВНА**

УДК 616.24-002.5-092-056.7

**ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ «ХАЗЯЇН-  
ПАТОГЕН» В ПАТОГЕНЕЗІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО  
ПРОЦЕСУ**

14.03.04 — патологічна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Одеса — 2012

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, заслужений лікар України **СЕРВЕЦЬКИЙ Костянтин Леонідович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор, заслужений працівник освіти України **РЕГЕДА Михайло Степанович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, завідувач кафедри патологічної фізіології

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,  
д. мед. н., професор



В. В. Годован

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на тенденцію до зниження, захворюваності на туберкульоз в Україні залишається високою і становить 68,4 на 100 тис населення [Фещенко Ю. І., 2010]. Тільки приблизно в 5-10 % інфікованих розвивається захворювання, ступінь якого варіює від субклінічних форм до вкрай тяжких із загибеллю, а після п'яти років з моменту інфікування ризик розвитку захворювання шляхом реактивації інфекції є незначним [Maartens G., 2007]. Результат інфікування визначаються декількома факторами, найважливішими з яких є вірулентність мікроорганізму, деструкція тканин і казеозного некрозу, характер формування імунної відповіді, що залежить від взаємодії організмів збудника та хазяїна [Апт А. С., 2008; Jordao L., 2011].

Сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- й маловірулентних штамів, які поєднані у різні родини на підставі генетичних особливостей. Для *M.tuberculosis* філогенетичної родини Beijing, в дослідженнях на трансгенних мишах та макрофагах *in vitro*, показана недостатня стимуляція дендритних клітин, зниження експресії рецепторів головного комплексу гістосумісності класу II макрофагів, зменшення продукції інтерлейкінів 6, 12 (IL-6, IL-12), фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ), гамма інтерферону (IFN $\gamma$ ) [Wang C. et al., 2010]. У мікобактерій родини Beijing відмічена підвищена експресія багатьох генів, що беруть участь в забезпеченні анаеробного дихання і ліпідного метаболізму аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M.tuberculosis* інших родин [Reed M. et al., 2007]. В Україні вивчення молекулярної епідеміології туберкульозу лише починається, а питання асоціації між певними генетичними родинами *M.tuberculosis* та патогенезом захворювання раніше не вивчалось.

Одним з потенційних генів-модифікаторів з боку хазяїна для туберкульозної інфекції є гени метаболізму ксенобіотиків, зокрема глутатіон-S-трансфераз T1 (*GSTT1*) та M1 (*GSTM1*), які каталізують детоксикацію значного кола сполук, інтермедіатів запальних процесів, та відіграють найважливішу роль у забезпеченні резистентності клітин [Imboden M. et al., 2007]. Оксидативний вибух при внутрішньоклітинному знищенні мікобактерій супроводжується процесами перекисного окиснення ліпідів та передбачає участь глутатіон-S-трансфераз [Кулинский В.И., 2007]. Крім того, за їх участю знешкоджуються атмосферні поллютанти індустриальних районів та токсичні сполуки тютюнового диму, які пошкоджують епітелій дихальних шляхів і впливають на перебіг туберкульозу [Tujaque J. et al., 2006; Стрельцова Е. Н., 2007]. Поліморфізм за обома генами обумовлений наяв-

ністю двох алелів: функціонально активного и неактивного «нульового» (*GSTT1-null* та *GSTMI-null*). Проведені у хворих на туберкульоз дослідження поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTMI* присвячені, в перш чергу, питанням гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів [Huang Y. et al., 2007; Leiro V. et al., 2008], в той час як патогенетичні особливості легеневого туберкульозу потребують вивчення.

На фенотипному рівні стан інтегрального гомеостазу в тканинах дихальної системи може бути оцінений за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС), яка дозволяє аналізувати полідисперсні гетерогенні системи, у тому числі такі складні, як конденсат вологи видихуваного повітря (КВВП), що має особливе значення для захворювань бронхолегеневої системи [Чернявський В. Г., 2007]. Можливості методу ЛКС та прогностичне значення дослідження КВВП у хворих на туберкульоз легень раніше не вивчалось.

У зв'язку з цим, існує необхідність визначення асоціації між особливостями патогенетичних процесів при туберкульозній інфекції, обумовленої мікобактеріями генетичної родини Beijing, генотипом хазяїна та можливостей оцінки стану місцевого гомеостазу при туберкульозі легень методом ЛКС, чому і присвячено дану роботу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідницьких робіт, які виконувались в рамках МОЗ України кафедрами Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за темами „Імуногенетичні, епідеміологічні, фармакогенетичні та клініко-мікробіологічні аспекти взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн” при туберкульозній інфекції в умовах зростання захворюваності на туберкульоз” (№ держреєстрації 0104U010501) та «Значення поліморфізму деяких генів схильності до захворювання на туберкульоз в перебігу хвороби та ефективності її лікування» (№ держреєстрації 0110U006662). Дисертант є відповідальним виконавцем обох тем.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було з'ясування впливу генетично обумовлених особливостей збудника туберкульозу, організму хазяїна на патогенез туберкульозу легень та оцінка можливості прогнозування тяжкості перебігу і кінцевого результату даного захворювання.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі *завдання*:

1. Встановити патогенетичні особливості перебігу туберкульозного процесу в групах хворих, інфікованих *M.tuberculosis* генетичної родини Beijing.

2. Визначити частоти null-генотипів генів глутатіонтрансфераз *GSTT1* та *GSTMI* у хворих на легеневий туберкульоз. Проаналізувати асоціацію

між поліморфізмом організму хазяїна за цими генами та особливостями перебігу туберкульозного процесу.

3. Проаналізувати тяжкість перебігу туберкульозного процесу в групах хворих, що відрізняються за поліморфізмом генів глутатіонтрансфераз *GSTT1* та *GSTM1*, залежно від особливостей генотипу ізолятів *M.tuberculosis* (належність до родини Beijing).

4. Проаналізувати асоціацію лікарської стійкості *M.tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів I ряду з перебігом туберкульозного процесу в визначених групах.

5. Визначити стан системного та місцевого гомеостазу за даними ЛКС біологічних рідин у хворих, що відрізняються за поліморфними варіантами генів глутатіонтрансфераз *GSTT1* та *GSTM1*, залежно від тяжкості туберкульозного процесу.

6. Встановити патогенетичні критерії виявлення груп ризику за тяжкістю туберкульозного процесу та стійкості (чутливості) до специфічної протитуберкульозної терапії.

*Об'єкт дослідження:* патогенез туберкульозного процесу легенів

*Предмет дослідження:* патогенетичні особливості перебігу легеневого туберкульозу, обумовлені генетичними особливостями хазяїна та *M.tuberculosis*.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, молекулярно-генетичні, біофізичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначені патогенетичні особливості туберкульозу легенів при інфікуванні збудниками родини Beijing, які характеризуються більш важким перебігом захворювання з переважанням дисемінованої форми туберкульозу та підвищеною тривалістю бактеріовиділення. Доведено, що інфікування штамми генетичної родини Beijing є одним з факторів несприятливого перебігу захворювання з підвищеною летальністю від туберкульозу. За цими даними отримано патент України № 49910 від 11.05.10 р.

Вперше визначена частота null-генотипів генів глутатіонтрансфераз *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на легеневий туберкульоз в Одеському регіоні. Продемонстровано, що *GSTM1-null* генотип асоційований з більшою тривалістю бактеріовиділення на стаціонарному етапі лікування, підвищеною частотою деструктивних процесів у легенях, поєднанням туберкульозу з хронічним обструктивним захворюванням легенів з емфіземою, пневмосклерозом та дихальною недостатністю I–II ступенів. Показано, що наявність ферменту *GSTM1* можна враховувати, як протективний фактор щодо розвитку деструкцій у легенях при туберкульозі.

Вперше проаналізовано стан системного та місцевого (КВВП) гомеостазу у хворих на туберкульоз методом ЛКС. Продемонстровано, що найбі-

льша відповідність між характеристиками туберкульозного процесу та гомеостатичними зсувами, що реєструються методом ЛКС спостерігається при дослідженні КВВП. Вперше показано, що наявність катаболічно-спрямованих змін у конденсаті видихуваного повітря на початку захворювання асоційована з більш тяжким перебігом захворювання та гіршими проміжними і віддаленими результатами лікування, що надає можливість використання методу ЛКС для виявлення груп ризику за тяжкістю туберкульозного процесу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати можуть бути використані для удосконалення ефективності лікування туберкульозу, оскільки дозволяють своєчасно визначити групу епідеміологічно небезпечних хворих з підвищеною ймовірністю несприятливого перебігу захворювання. Адаптована для використання в закладах практичної охорони здоров'я методика визначення належності збудника до високо вірулентної родини *Beijing*. Визначені особливості ЛК спектрів хворих на легеневий туберкульоз, що є важливим в диференційній діагностиці захворювань легеневої системи та показана можливість використання методу для прогнозування тяжкості перебігу захворювання.

Отримані результати склали основу інформаційного листка «Визначення належності ізолятів *M.tuberculosis* родини *Beijing* як критерію несприятливого перебігу туберкульозу» та методичних рекомендацій МОЗ України «Методика генотипування збудника туберкульозу людини (належності *M.tuberculosis* до родини *Beijing*). Методичні рекомендації впроваджені в практичну роботу Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру, Одеської обласної протитуберкульозної клінічної лікарні з відділенням для інвалідів Великої Вітчизняної війни. Результати досліджень внесено у Реєстр галузевих нововведень 2011 р. (випуск № 34–35) та впроваджені в навчальний процес на кафедрах фтізіопульмонології, загальної і клінічної патофізіології, медичної біології, генетики та клінічної імунології та факультету удосконалення лікарів ОНМедУ МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і задачі дослідження, методичні підходи, проведені молекулярно-генетичні дослідження. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх 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 положення дисертаційної роботи доповідалися й одержали позитивну оцінку на 27<sup>th</sup> Annual congress of European Society of Mycobacteriology (London, 2006), науково-практичній

конференції з міжнародною участю „Актуальні питання медичної генетики” (Київ, 2007), науково-практичній конференції АМН України “Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання” (Київ, 2008), IV з’їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2008), V національному конгресі патофізіологів України “Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (Запоріжжя, 2008), V міжнародній науково-практичній конференції “Наукові дослідження — теорія та експеримент” (Полтава, 2009), IX Читаннях ім. В.В.Подвисоцького (Одеса, 2010), II Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции (Гомель, 2011).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з них 1 монографія (у співавторстві), 6 статей у наукових фахових виданнях, 1 патент України, 1 методичні рекомендації МОЗ України, 1 інформаційний лист, 1 нововведення, 8 тез доповідей на наукових форумах різного рівня.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 168 сторінках комп’ютерного друку, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків та списку літературних джерел, з яких 172 викладені кирилицею і 139 – латиницею. Робота містить 37 таблиць і 7 рисунків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено згідно біотичних норм (протокол комісії з біоетики ОНМедУ №10А від 2 грудня 2011 р). У дослідженні приймали участь хворі на легеневий туберкульоз, які були госпіталізовані для стаціонарного лікування до Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру та Одеської обласної протитуберкульозної клінічної лікарні з відділенням для інвалідів Великої Вітчизняної війни протягом січня–липня (1 та 2 когорти) 2005 року і дали згоду на участь у дослідженні (320 осіб). Діагноз легеневого туберкульозу був встановлений на підставі клінічного, мікробіологічного та рентгенологічного дослідження. Необхідну епідеміологічну та демографічну інформацію було отримано з стандартизованих опитувачів, які включали запитання стосовно демографічних даних, факторів ризику туберкульозу, попередньої історії лікування туберкульозу. На підставі історії хвороб пацієнтів були проаналізовані тривалість бактеріовиділення, резистентність до протитуберкульозних препаратів, рентгенологічні дані, показники загального аналізу крові, сечі в динаміці. Контрольну групу склали 70 здорових осіб, у яких проведені дослідження поліморфізму глутатіонтрансфераз та визначені ЛК спек-

три конденсату вологи видихуваного повітря.

ДНК мікобактерій виділяли з культури *M. tuberculosis* методом хлороформної екстракції. Належність штамів до генетичної родини Beijing проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за наявності IS6110 інсерції в міжгенній *dnaA* - *dnaD* ділянці за Tsolaki A. et al.(2005). Для ампліфікації ДНК збудника була використана наступна пара праймерів до регіону A1 *dnaA-dnaD* ділянки: прямий 5'CGCATCCGTCAGCGCTCCAA та зворотний 5'GCCAACTCTTGTCTAGCCGC) (Літех, Росія). Далі ПЛР проводили у суміші, яка містить 10 мкл ПЛР-суміші № 2-blue (Амплісенс, Росія), 30 пкмоль прямого та зворотнього праймерів, 2,5 мкл суміші деоксинуклеозид трифосфатів (Амплісенс, Росія, води особливої чистоти для ПЛР - 3,75 мкл та 1 мкг ДНК.

Геномну ДНК для визначення поліморфізму генів глутатіонтрансфераз M1, T1 (*GSTM1*, *GSTT1*) виділяли з лейкоцитів периферичної крові хворих з використанням комерційного набору ДНК-сорб-Б (Амплісенс, Росія) згідно інструкції виробника. Визначення поліморфізму *GSTM1*, *GSTT1* проводилось методом мультиплексної ПЛР по M. Arand et al. (1996) з використанням фрагменту гену альбуміну для внутрішнього контролю. Для проведення ПЛР реакції були використані праймери до гену *GSTM1* (прямий 5'GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC та зворотний 5'GTTGGGCTCAAATATACGGTGG), гену *GSTT1* (5' TTCCTTACTGGTCTCACATCTC та зворотний 5'TCACCGGATCATGGCCAGCA), гену альбуміну (прямий 5'GCCCTCTGCTAACAAGTCTT та зворотний 5'GCCSTAAAAAGAAAATCGCCAATC) (Літех, Росія). ПЛР проводили у суміші, яка містить 10 мкл ПЛР- суміші № 2-blue (Амплісенс, Росія), прямий та зворотній праймери до фрагменту кожного з генів по 30 пкмоль, 2,5 мкл суміші деоксинуклеозид трифосфатів (Амплісенс, Росія), 10 мкл геномної ДНК.

Ампліфікація ДНК проводилась на термоциклері «Терцик» (Росія). Продукт ампліфікації аналізувався шляхом електрофорезу в 1,5% агарозному гелі з фарбуванням етидієм бромідом і візуалізацією в ультрафіолетовому світлі.

За наявності інсерції IS6110 у міжгенній *dnaA-dnaN* ділянці ДНК *M. tuberculosis* розмір ампліфікованого продукту складав приблизно 2000 пар нуклеотидів, що вказує на належність збудника до родини Beijing. За відсутності інсерції розмір ампліфікованого фрагменту складає 537 пар нуклеотидів (п.н.).

Розмір ампліфікованого фрагменту ДНК людини склав 480 п.н. для



*GSTT1(GSTT1+)*, 215 п.н для *GSTM1(GSTM1+)*, 350 п.н. для гена альбуміну, делеції гена відповідає відсутність смуги відповідного розміру (*GSTM1-null*, *GSTT1-null*).

Біологічні зразки (плазма крові, сеча та КВБП) для оцінювання стану місцевого та системного гомеостазу методом ЛКС отримувались за методикою Ю.І. Бажори (2002), О.М. Комлевого (2006). Визначення ЛК-спектрів проводилось за допомогою лазерного кореляційного спектрометра ЛКС-03 «Интокс»(Росія).

Статистичний аналіз даних здійснювався загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу [Лапач С. Н. и соавт., 2002] із застосуванням персонального комп'ютера за допомогою програм Microsoft Excel та «Statistica» 6.0.

**Результати дослідження.** Належність збудника захворювання до родини *Beijing* було виявлено в 30 % випадків отриманих від 110 хворих на легеневий туберкульоз культур. Генотип *Beijing* достовірно частіше зустрічається в групі хворих, що є мешканцями Одеси порівняно з мешканцями Одеської області. Частота інфікування штамом *Beijing* в групі з хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) виявилась меншою (26,4 %), ніж серед хворих, що неефективно лікувались раніше, тобто з хронічним туберкульозом та рецидивом захворювання (43,5 %). В групі хворих з ВДТБ було проаналізовано такі патогенетичні особливості туберкульозного процесу як форма захворювання, його поширеність, наявність деструкцій, бактеріовиділення. Серед хворих, інфікованих збудниками *Beijing*, значно переважала більш важка дисемінована форма туберкульозного процесу (60,9 проти 30,5 %,  $p<0,05$ ), яка характеризується наявністю великої кількості специфічних вогнищ у легенях з гематогенним, лімфогенним та бронхогенним шляхом розповсюдження процесу. Серед хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин, декілька переважала інфільтративна форма (53,1 проти 43,7 %,  $p>0,05$ ) захворювання. Позалегеновий туберкульоз зустрічався тільки серед хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*. Важливим патогенетичним чинником, що пояснює підвищену здатність як до дисемінації, так і до генералізації процесу може бути зниження продукції TNF- $\alpha$ , який є вирішальним в формуванні гранульоми та обмежені інфекції, що показано в дослідженнях *in vitro* [Соорег А., 2008]. Методом бактеріоскопії бактеріовиділення реєструвалось весь період стаціонарного лікування у 50 % хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, и лише у 11,5 % хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин ( $p<0,05$ ) при практично однаковій тривалості стаціонарного лікування (139,9 $\pm$ 69,6 та 134,3 $\pm$ 53,4 діб відпові-

дно).

Продовження бактеріовиділення довше, ніж загальна тривалість стандартного режиму хіміотерапії при туберкульозі органів дихання (7 міс) спостерігалась у 14, 3 % хворих, інфікованих збудниками родини Beijing, і лише в 1, 9% хворих у разі інфікування збудниками інших генетичних родин ( $p < 0,05$ ). Первинна резистентність до протитуберкульозних препаратів I ряду достовірно не відрізнялась між ізолятами родини Beijing та інших генетичних родин, включаючи мульти- та полірезистентність. Суттєвим виявилось переважання вторинної мультирезистентності (57,5 проти 39,1 %) та вторинної резистентності до всіх препаратів I ряду (35,7 проти 17,4 %) серед ізолятів родини Beijing, що може бути пов'язано із підвищеною здатністю мікобактерій до виживання всередині гранульоми та створенням кращих умов для селекції резистентних мутантів. Одним з чинників, що обумовлює підвищену патогенність штамів родини Beijing, є особливості продемонстрованої *in vitro* природженої та набутої імунної відповіді, зі зниженням рівня TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$  та підвищенням рівня IFN $\alpha$  і протизапальних цитокинів IL-4, IL-5, IL-10 [Parwati I., 2010]. Роль зниженої імунної відповіді при інфікуванні штамми Beijing підтверджується достовірним зменшенням відносної кількості лімфоцитів у цієї групи пацієнтів порівняно з хворими, інфікованими збудниками інших генетичних родин (17,91 $\pm$ 7,55 проти 23,56 $\pm$ 9,82,  $p < 0,05$ ). У хворих, від яких отримані ізоляти родини Beijing, суттєво знижується лейкоцитарний індекс (відношення лімфоцитів до нейтрофілів, 0,26 $\pm$ 0,13 проти 0,40 $\pm$ 0,28,  $p < 0,05$ ), індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (віддзеркалює співвідношення афекторної та ефекторної ланок імунологічного процесу, 2,64 $\pm$ 1,69 проти 4,28 $\pm$ 2,84,  $p < 0,01$ ), індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (віддзеркалює співвідношення процесів гіперчутливості сповільненого та негайного типів, 12,99 $\pm$ 7,64 проти 17,70 $\pm$ 10,17,  $p < 0,01$ ). З іншого боку, лейкоцитарний індекс інтоксикації, який є показником процесів тканинної деградації та рівня ендогенної інтоксикації, в групі хворих, інфікованих збудниками родини Beijing, є достовірно підвищеним (1,96 $\pm$ 1,66 проти 1,29 $\pm$ 1,08).

Як критерії ефективності лікування туберкульозу на стаціонарному етапі (проміжна оцінка результатів лікування) згідно стандартам діагностики та лікування туберкульозу враховувались: 1) стійке припинення бактеріовиділення, підтвержене мікроскопічним та культуральним дослідженням; 2) загоєння каверн в легенях та розсмоктування (або ущільнення) інфільтрації та вогнищ. Проведений аналіз показав, що ефективність лікування хворих з ВДТБ, інфікованих збудниками родини Beijing та інших

генетичних родин достовірно відрізнялась на стаціонарному етапі: покращення спостерігалось в 72,5 % випадків порівняно з 47,8 % при інфікуванні збудниками родини Beijing ( $p < 0,01$ ), померло на етапі стаціонарного лікування 21,7 % хворих, від яких отримані ізоляти Beijing та лише 1,6 % хворих, інфікований *M. tuberculosis* інших генетичних груп ( $p < 0,01$ ). Це дозволяє віднести інфікування штамами генетичної родини Beijing до факторів несприятливого перебігу захворювання (95 % OR 4,32, CI 1,60-11,66).

Частота нульових алелей генів *GSTM1*, *GSTT1* серед мешканців Одеської області складала 47,1 та 22,9 % відповідно та достовірно не відрізнялась між групою хворих на туберкульоз й контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл поліморфних варіантів *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на туберкульоз легенів

Група	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1</i> - <i>null</i>	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1</i> - <i>null</i>
Контрольна група (n=70)	54 (77,1 %)	16 (22,9 %)	37 (52,9 %)	33 (47,1 %)
Хворі на легеневий туберкульоз (n=191)	161 (84,3 %)	30 (15,7 %)	106 (55,5 %)	85 (44,5 %)
Достовірність між хворими та контрольною групою за критерієм $\chi^2$	$\chi^2=1,3$ $p=0,2$		$\chi^2= 0,05$ $p=0,81$	

Основні патогенетичні характеристики туберкульозного процесу не відрізнялись залежно від поліморфізму за геном *GSTT1*. В обох випадках достовірно переважали наявність бактеріовиділення, деструктивних процесів, поширене ураження легеневої тканини з залученням у процес більш ніж однієї легеневої частки. Однак у хворих з *GSTT1-null* генотипом достовірно частіше спостерігалась дисемінована форма туберкульозу у порівнянні з інфільтративною (RR = 1,89, CI 1,01–3,55), в той час як у хворих з *GSTT1+* генотипом переважання дисемінованої форми не було статистично достовірним. Подібні особливості туберкульозного процесу виявились при аналізі поліморфізму *GSTM1*, але цей поліморфізм виявився більш суттєвим, особливо в групі хворих з ВДТБ (табл. 2). Отримані результати можуть бути пов'язані із більшою активністю ферменту GSTT1 в проксимальних дихальних шляхах, альвеолярних клітинах та макрофагах у порівнянні з ферментом GSTT1 [Singhal S., 1992]

Характеристика туберкульозного процесу у хворих на ВДТБ легенів залежно від поліморфних варіантів *GSTM1*

Характер перебігу захворювання	<i>GSTM1+</i> n= 77 (52,0%)	<i>GSTM1-null</i> n= 71 (48,0%)
Форма туберкульозного процесу		
Дисемінована	41(53,2 %)	35(49,3 %)
Інфільтративна	30(38,9 %)	31(43,7 %)
Фіброзно-кавернозна	-	3 (4,2 %)
Вогнищева	4 (5,1 %)	2 (2,8 %)
Інша	2 (2,6 %)	-
Наявність бактеріовиділення		
За бактеріологічним методом	51(66,2 %)	54 (76,0 %)
За методом бактеріоскопії	41 (53,2 %)	45 (63,4 %)
Тривалість бактеріовиділення на стаціонарному етапі (дні)	83,7±33,2	107±38,9*
Наявність деструктивних процесів		
Наявність	44 (57,1 %)	56*(78,9 %)
Відсутність	33(42,9 %)	15*(21,1 %)
Поєднання з ХОЗЛ	29(37,6 %)	40* (56,3 %)

Примітка: \* - відмінності між поліморфними варіантами достовірні за критерієм  $\chi^2$

Деструкція достовірно частіше спостерігається в групі хворих з відсутністю ферменту *GSTM1*, одночасно наявність ферменту асоційована з відсутністю деструкції ( $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність ферменту *GSTM1* можна враховувати як протективний фактор щодо розвитку деструкцій у легенях (OR 0,36, CI 0,17-0,74). Фіброзно-кавернозний туберкульоз, який розвивається при відсутності схильності каверн до рубцювання, спостерігався лише у хворих з *GSTM1-null* генотипом. У пацієнтів цієї групи частіше спостерігається поєднання туберкульозу з хронічним обструктивним захворюванням легенів (ХОЗЛ), що супроводжувалось емфіземою, пневмосклерозом та дихальною недостатністю I–II ступіней ( $p < 0,05$ )(табл. 2).

Статистично достовірні відмінності між характеристиками туберкульозного процесу в групах хворих з різними комбінаціями активності ферментів *GSTM1* та *GSTM1* знайдені лише стосовно наявності деструктивних процесів. В групі хворих з одночасною наявністю *GSTM1* та *GSTM1* вони спостерігались лише в 45,9 %, найвищою частота деструкцій

були в групі хворих з комбінацією GSTT1+ GSTM1- (78,1 %) ( $p < 0,05$ ), в групі обстежених з комбінаціями GSTT1- GSTM1+ та GSTT1- GSTM1- частота формування деструктивних процесів складала 66,7 та 75 % відповідно. При комбінації GSTT1+ та GSTM1- також найвищою була наявність хронічної обструкції бронхів з пневмосклерозом та дихальною недостатністю (56,2 проти 37,7 % в групі GSTT1+ GSTM1+,  $p < 0,05$ ). За наявності комбінацій GSTT1- GSTM1+ та GSTT1- GSTM1- частота супутнього ХОЗЛ була подібна частоті в групі GSTT1+ GSTM1+ (40 та 37,5 % відповідно). Таким чином, наявність ферменту GSTT1+ з одночасною відсутністю активності ферменту GSTM1- забезпечує найменш ефективний метаболізм ксенобіотиків та продуктів оксидативного стресу, які утворюються при розгортанні імунної відповіді та сприяє наростанню запалення і формуванню деструктивних процесів при туберкульозі.

Місцеві імунні реакції, оксидантно-антиоксидантні процеси супроводжуються зміною вмісту великої кількості біологічно активних сполук рідини, що вкриває епітелій дихальних шляхів. Дослідження КВВП методом ЛКС дозволяє оцінити стан місцевого гомеостазу, що при туберкульозній інфекції проведено вперше. У хворих з ВДТБ переважають низькомолекулярні фракції з розміром часток до 100 нм, характерні для катаболічно-спрямованих (дистрофічно-подібних та інтоксикаційних) зсувів, що відображає класичні для туберкульозу тканинні реакції альтерації, аж до некрозу (рис. 1).

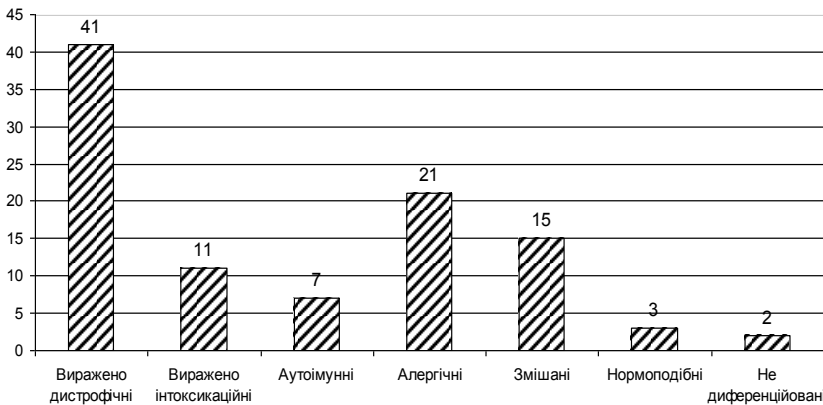


Рис. 1. Розподіл типів субфракційного складу КВВП у хворих на ВДТБ легенів (%)

Одночасно, розгортання імунної відповіді супроводжується утворенням високомолекулярних сполук, що може призвести до гомеостатичних зсувів КВВП з характерними для алергічних, алерго-аутоімунних процесів ЛК-спектрами. На початку захворювання катаболічно спрямовані зміни (дистрофічні та інтоксикаційні) значно переважають над синтетично спрямованими (52,0 порівняно з 28,0 %,  $p < 0,05$ ).

Базуючись на особливостях патогенезу, можна передбачити відмінності характеристик туберкульозного процесу у хворих з переважанням дистрофічно-подібних та алергоподібних гомеостатичних зсувів КВВП, що підтвердилось результатами дослідження. У групі хворих з дистрофічними змінами порівняно з групою, в якій спостерігаються алергічні та алерго-аутоімунні зміни, достовірно частіше спостерігається бактеріовиділення (82,9 проти 64,3 %), процес є більш розповсюдженим (97,6 проти 75,0 %). За характеристиками туберкульозного процесу група хворих з інтоксикаційними змінами подібна до групи з дистрофічними змінами. Але у хворих з переважанням інтоксикаційних зсувів частіше зустрічалась дисемінована форма процесу (81,8 %), яка є більш тяжкою і зазвичай супроводжується вираженою інтоксикацією, та деструктивні процеси в легенях у порівнянні з групою хворих з дистрофічно-подібними та алергоподібними змінами (53,6 %,  $p < 0,05$ ).

У хворих на туберкульоз легень результати ЛКС дослідження плазми крові відповідають результатам дослідження КВВП. Сумарний внесок катаболічно-спрямованих зсувів складає 54,6 %, змішаних - 32,4 %, тоді як синтетично спрямовані зсуви зустрічаються лише в 9,1 %. Спостерігається менша ступень відповідності між характеристикою туберкульозного процесу та характерами гомеостатичних зсувів плазми крові порівняно з КВВП. Статистично достовірним є лише переважання інфільтративної форми туберкульозу у хворих з синтетичними характером гомеостатичних зсувів плазми крові (85,7 %), порівняно з групою хворих з катаболічним напрямком зсувів (42,9 %), що відповідає результатам дослідження КВВП ( $p < 0,05$ ).

Більш несприятливий перебіг туберкульозного процесу на початку лікування у хворих на ВДТБ з дистрофічно-подібними зсувами місцевого характеру обумовлюють відмінності в проміжних результатах лікування. На кінцевому етапі стаціонарного лікування покращання спостерігається достовірно частіше в групі хворих з алергічними та аутоімунно-алергічними зсувами (75 проти 35,7%). Виявлені дистрофічні зсуви у КВВП на початку захворювання, таким чином, можуть стати показником меншої ймовірності зникнення клінічних проявів хвороби з припи-

ненням бактеріовиділення на етапі стаціонарного лікування (OR 0,19, CI 0,05–0,66). Подібна тенденція зберігається й при аналізі віддалених результатів, де одужання також спостерігається частіше в групі хворих з алергічними та алерго-аутоімунними зсувами (60,0 проти 29,2 %,  $p < 0,05$ ). Дистрофічно-подібні зсуви на початку захворювання асоціюються з меншою ймовірністю одужання протягом 2<sup>ох</sup> років для хворих на ВДТБ легенів (OR 0,27, CI 0,08–0,96).

При інфікуванні хворих штамами Beijing також є певні особливості в макромолекулярному складі КВВП. У всіх випадках констатуються або інтоксикаційні, або алергоподібні зсуви, що свідчить про глибокі порушення в місцевому гомеостазі дихальної системи хворих на туберкульоз легенів. При інфікуванні штамами інших генетичних груп характер ЛК-спектрів має різні спрямування: при переважанні дистрофічно-подібних та інтоксикаційних зсувів зустрічається значна кількість ЛК-спектрів змішаного нормоподібного типу.

В групі хворих з *GSTM1-null* генотипом дистрофічно-подібні зміни (51,2 %) зустрічались частіше, ніж алергоподібні (24,4 %) (RR 2,1, CI 1,13–3,89), при наявності активного гена дистрофічно-подібні та алергоподібні зміни були знайдені з майже однаковою частотою (39,5 та 31,6 %). При аналізі складу КВВП у хворих з поліморфними варіантами *GSTT1* ситуація виявилась зворотною: у пацієнтів з *GSTT1-null* генотипом дистрофічно-подібні та алергоподібні зміни спостерігались з однаковою частотою (35,7 %), у 21,4 % хворих спостерігались змішані зсуви, у 7,1 % – інтоксикаційні. При наявності гена дистрофічні зсуви знайдені у 47,7 %, алергоподібні – у 26,1 % ( $p < 0,05$ ), інтоксикаційні та змішані – відповідно у 12,3 та 13,8 % хворих. Подібний характер ЛК-спектрів відповідає отриманим нами даним стосовно зростання частоти деструктивних процесів та ХОЗЛ в групі хворих з саме такою комбінацією поліморфізмів. Переважання дистрофічних змін над синтетично-спрямованими в групі хворих з *GSTM1-null* генотипом можливо пов'язати з біологічною функцією ферменту, який захищає бронхоальвеолярний тракт від наслідків хімічного та оксидативного стресу [Reddy P., 1995].

Таким чином, в результаті проведених досліджень визначений фактор ризику несприятливого перебігу захворювання – інфікування збудниками генетичної родини Beijing, показаний вплив поліморфізму за генами *GSTT1*, *GSTM1* на особливості ураження легеневої тканини та відповідні зміни місцевого й системного гомеостазу для прогнозування результату легеневого туберкульозу. Результати дослідження можуть

бути використані в практичній роботі протитуберкульозних закладів при удосконаленні лікувальних та профілактичних заходів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове розв'язання актуального наукового завдання патологічної фізіології - встановлення впливу патогенетичних особливостей легеневого туберкульозу, які визначаються певними генетичним особливостями організмів збудника та хазяїна, встановлені патогенетичні критерії виявлення груп ризику за тяжкістю туберкульозного процесу.

1. У хворих на туберкульоз легенів, інфікованих збудниками родини Beijing, захворювання характеризується більш важким перебігом з переважанням дисемінованої форми захворювання над інфільтративною та більшою тривалістю бактеріовиділення. Покращення на етапі стаціонарного лікування спостерігалось в 82,5 % випадків порівняно з 52,3 при інфікуванні збудниками родини Beijing ( $p < 0,01$ ).

2. Встановлено, що частота поліморфних варіантів *GSTT1* та *GSTM1* достовірно не відрізняється між групою хворих на туберкульоз і контрольною групою. У хворих з *GSTT1-null* генотипом частіше спостерігається дисемінована форма туберкульозу порівняно з інфільтративною. *GSTM1-null* генотип асоційований з підвищеною частотою деструктивних процесів у легенях, особливо в групі хворих з ВДТБ, в той час як наявність ферменту *GSTM1* можна враховувати як протективний фактор щодо розвитку деструкцій у легенях. З найвищою частотою деструкцій асоційована комбінація *GSTT1+* *GSTM1-* ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про менш ефективний метаболізм ксенобіотиків та продуктів перекисного окиснення ліпідів при цьому генетичному варіанті. Серед хворих з *GSTM1-null* генотипом достовірно частіше спостерігається поєднання туберкульозу з ХОЗЛ з емфіземою, пневмосклерозом та дихальною недостатністю I–II ступеней.

3. Тяжкість перебігу легеневого туберкульозу у хворих з різними варіантами *GSTT1* та *GSTM1* не залежить від особливостей генотипу різних штамів *M. tuberculosis* (належності до генетичної родини Beijing)

4. При інфікуванні штамми родини Beijing порівняно з іншими генетичними родиними спостерігається переважання вторинної мультирезистентності (57,5 проти 39,1 %) та вторинної резистентності до всіх протитуберкульозних препаратів I ряду (35,7 проти 17,4 %).

6. У хворих на туберкульоз легенів встановлені суттєві зрушення системного та місцевого гомеостазу за даними ЛКС плазми крові та КВВП.



Як на місцевому, так і на системному рівні переважають катаболічно спрямовані зсуви над синтетично спрямованими. Найбільша відповідність між характеристиками туберкульозного процесу та гомеостатичними зсувами, що реєструються методом ЛКС, спостерігається при дослідженні КВВП.

7. Наявність катаболічно-спрямованих змін у конденсаті видихуваного повітря на початку захворювання асоційована з більш тяжким перебігом захворювання та гіршими проміжними і віддаленими результатами лікування, що може стати фактором прогнозування меншої ймовірності зникнення клінічних проявів хвороби з припиненням бактеріовиділення на етапі стаціонарного лікування та меншої ймовірністю одужання протягом двох років для хворих з ВДТБ легенів. В групі хворих з катаболічно-спрямованими змінами, виявленими в КВВП, частіше зустрічається *GSTM1-null* генотип.

8. Тяжкість перебігу, низька ефективність лікування, підвищена ймовірність вторинної мультирезистентності та висока летальність при інфікуванні штамами родини Beijing дозволяють віднести інфікування штамами цієї генетичної родини до факторів несприятливого перебігу захворювання.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Запорожан В.М. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн, Ю. М. Ворохта, В. Г. Марічереда, М. М. Чеснокова ; за ред. В. М. Запорожана. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. – 316 с. *Особистий внесок дисертанта - Розділ 7.1 Молекулярна епідеміологія туберкульозу: – аналіз літератури, проведення досліджень, аналіз результатів, написання розділу*

2. Чеснокова М. М. Нові підходи до питань ідентифікації умовно-патогенних коринебактерій та мікобактерій / Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський, М. М. Чеснокова // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1. – С. 45–49. *Особистий внесок дисертанта – участь у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі результатів, оформленні статті.*

3. Чеснокова М. М. Патогенетичні особливості взаємодії у системі “Паразит-хазяїн” при інфікуванні *M. tuberculosis* родини Beijing / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, Н. А. Левицька // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 33–36. *Особистий внесок дисертанта – аналіз літератури, розробка методології дослідження, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів, написання статті.*

4. Чеснокова М. М. Особливості перебігу туберкульозу при інфікуванні штамами *M. tuberculosis* родини Beijing / М. М. Чеснокова // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1. – С. 39-43.

5. Чеснокова М. М. Вплив на стан місцевого гомеостазу дихальних шлях-

хів хворих на туберкульоз генетичних чинників глутатіон-S-трансфераз та особливостей генотипу *M. tuberculosis* / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін // Одеський медичний журнал. – 2011. – Т. 124, № 2. – С. 34–36. *Особистий внесок дисертанта - розробка методології дослідження, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів, написання статті.*

6. Чеснокова М. М. Оцінювання місцевого гомеостазу дихальної системи хворих на туберкульоз за даними лазерної кореляційної спектроскопії конденсату вологи видихуваного повітря / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін // Досягнення біології та медицини – 2011. – № 1. – С.15–18. *Особистий внесок дисертанта - розробка методології дослідження, аналіз результатів ЛКС дослідження біологічних зразків хворих, статистична обробка результатів, написання статті.*

7. Чеснокова М. М. Роль поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* у перебігу туберкульозу легень / М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2010. – Вип. 18. – С. 343–348. *Особистий внесок дисертанта - розробка методології дослідження, проведення досліджень, аналіз результатів, написання статті.*

8. Пат. 49910 Україна МПК (2009) А61В 10/00. Спосіб прогнозування несприятливого перебігу туберкульозу легень / Чеснокова М. М., Бажора Ю. І., Сметюк О.О. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № U201000146 ; заявл. 11.01.2010 ; опубл. 11.05.10, Бюл. № 9. – 4 с. *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення досліджень, аналіз результатів.*

9. Чеснокова М. М. Методика генотипування збуднику туберкульозу людини (належності *M. tuberculosis* до родини Beijing) : методичні рекомендації МОЗ України/ уклад: В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, О. К. Асмолов, М. М. Чеснокова, О. А. Бабуріна. – Одеса : Одес.націон. мед. ун-т, 2010. – 18 с. *Особистий внесок дисертанта - розробка методології дослідження, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів, написання методичних рекомендацій.*

10. Чеснокова М. М. Визначення належності ізолятів *M.tuberculosis* родини Beijing як критерію несприятливого перебігу туберкульозу : інформ. лист / Одеський державний медичний університет МОЗ України. – К., 2010. – 2 л. – Вип. із пробл. – (Фтизіатрія і пульмонологія). *Особистий внесок дисертанта - розробка методології дослідження, проведення досліджень, аналіз результатів, написання інформаційного листка.*

11. Чеснокова М. М. Спосіб прогнозування тяжкості перебігу легеневого туберкульозу / О. К. Асмолов, В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, О. А. Бабуріна ; ОНМедУ ; НДР «Імуногенетичні, епідеміологічні, фармакогенетичні та клініко-мікробіологічні аспекти взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн” при туберкульозній інфекції в умовах зростання захворюваності на туберкульоз» ДР 0104U010501 2005-2010 // Реєстр галузевих нововведень. – 2011. – Вип. № 34/35. – Реєстр. № 243/34/11. – С. 142. *Особистий внесок*

дисертанта - розробка методології дослідження, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів, оформлення нововведення

12. Tchesnokova M. The study of glutathione-transferase M and T polymorphism in patients with lung tuberculosis in Odessa region / Marina Tchesnokova, Yuri Bazhora, Vlad Utzekhovskiy, Vlad Nikolaevskiy // 27<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society of Mycobacteriology, 9–12 July 2006, London, Great Britain : abstracts – P. 18. *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, написання тез.*

13. Чеснокова М. М. Значення молекулярно-генетичного дослідження глутатіонтрансфераз Т та М для прогнозу перебігу туберкульозного процесу / М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова // Актуальні питання медичної генетики : наук.-практ. конф. з між нар. участю, 22 травня 2007 р., Київ : тези доп. – К., 2007. - С. 5–6. *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, написання тез.*

14. Чеснокова М. М. Зростання резистентності до протитуберкульозної терапії: проблеми діагностики чи незавершеність лікування? / В. Й. Кресюн, О. К. Асмолов, Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, К. О. Антоненко, П. Б. Антоненко, О. А. Бабуріна // Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання : науково-практ. конф. АМН України, 28 лист. 2008 р., Київ : матеріали. – К., 2008. – С. 50–54. *Особистий внесок дисертанта – огляд літератури, аналіз резистентності до протитуберкульозної терапії за 2005 рік, узагальнення результатів, написання тез.*

15. Чеснокова М. М. Про можливість зв'язку між поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1 і патогенезом тяжкості перебігу туберкульозу / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 128 (Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V національний конгресі патофізіологів України., 16-19 верес. 2008 р., Запоріжжя : тез. доп.). *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз та статистична обробка результатів, написання тез.*

16. Чеснокова М. М. Місце штамів родини Beijing в резистентності *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів у хворих Одеського регіону / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 237–238 (IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України, 20-22 жовт. 2008 р., Київ : тези доп.). *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз результатів, написання тез.*

17. Чеснокова М. М. Ефективність лікування хворих на легеневий туберкульоз при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини Beijing / М. М. Чеснокова // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2009 : V міжнар. наук.-практ. конф., 18-20 травня 2009 р., Полтава : тези доп. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2009. – Т. 5. – С. 126–128.

18. Чеснокова М. М. Дослідження конденсату видихуваного повітря у хворих на легеневий туберкульоз / М. М. Чеснокова // IX читання ім. В.В.Підвисоцького, 27-28 травня 2010 р., Одеса : матеріали. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. – С. 156.

19. Чеснокова М. М. Значение выявления *M. tuberculosis* семейства *Beijing* у больных с туберкулезом легких / Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова, Е.А. Сметюк // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции : II междунар. науч.-практ. конф., 12-13 мая 2011 г., Гомель : материалы. – Гомель, 2011.– С. 22–23. *Особистий внесок дисертанта – розробка методології експерименту, проведення молекулярно-генетичних досліджень, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, написання тез.*

## АНОТАЦІЯ

**Чеснокова М. М. Генетичні особливості системи «хазяїн-патоген» в патогенезі туберкульозного процесу.** – 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, 2012.

Дисертаційна робота присвячена проблемі патогенетичних особливостей перебігу туберкульозу на тлі генетичного поліморфізму збудника (належність до генетичної родини *Beijing*) та хазяїна (поліморфізм генів глутатіонтрансфераз *GSTT1*, *GSTM1*). Проведені молекулярно-генетичні дослідження ДНК *M. tuberculosis* та хворих на легеневий туберкульоз, біофізичні дослідження конденсату вологи видихуваного повітря методом лазерної кореляційної спектроскопії, аналіз медичної документації.

Встановлено, що інфікування збудниками родини *Beijing* характеризується важким перебігом захворювання з переважанням дисемінованої форми захворювання, підвищеною тривалістю бактеріовиділення та гіршими проміжними результатами лікування, що дозволяє віднести інфікування штамми цієї генетичної родини до факторів несприятливого перебігу захворювання. Показаний внесок поліморфізму *GSTM1* у ймовірність розвитку деструкцій у легенях та поєднання туберкульозу з хронічним обструктивним захворюванням легень. Визначені особливості спектрів конденсату вологи видихуваного повітря у хворих на туберкульоз легень залежно від генетичного поліморфізму хазяїна за генами *GSTT1*, *GSTM1* та показана можливість використання методу лазерної кореляційної спектроскопії для прогнозування результатів захворювання.

**Ключові слова:** легеневий туберкульоз, *M. tuberculosis* родини *Beijing*, поліморфізм *GSTT1* та *GSTM1*, лазерна кореляційна спектроскопія, конденсат вологи видихуваного повітря.

## АННОТАЦИЯ

**Чеснокова М.М. Генетические особенности системы хозяин-патоген в патогенезе туберкулезного процесса.** — 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, 2012.

Диссертационная работа посвящена проблеме патогенетических особенностей течения туберкулеза на фоне генетического полиморфизма возбудителя (принадлежность к генетическому семейству Beijing) и хозяина (полиморфизм генов глутатионтрансфераз *GSTT1* и *GSTM1*). Проведены молекулярно-генетические исследования ДНК *M. tuberculosis* и больных легочным туберкулезом, биофизические исследования конденсата влаги выдыхаемого воздуха, плазмы крови и мочи больных методом лазерной корреляционной спектроскопии, анализ медицинской документации.

Установлено, что инфицирование возбудителями семейства Beijing характеризуется более тяжелым течением заболевания с преобладанием диссеминированной формы, повышенной продолжительностью бактериовыделения, развитием вторичной мультирезистентности и вторичной резистентности к препаратам I ряда. У больных наблюдаются худшие промежуточные результаты лечения, что позволяет отнести инфицирования штаммами этого генетического семейства к факторам неблагоприятного течения заболевания.

Проанализирована частота полиморфных вариантов *GSTT1*, *GSTM1* у больных туберкулезом легких. Выявлено отсутствие ассоциации между полиморфными вариантами этих генов и повышенным риском развития активного туберкулеза легких. Показан существенный вклад полиморфизма *GSTM1* в развитие деструктивных процессов в легких и комбинацию туберкулеза с хроническим обструктивным заболеванием легких с эмфиземой, пневмосклерозом и дыхательной недостаточностью I-II степеней, особенно у больных с впервые диагностированным туберкулезом. Присутствие активного фермента *GSTM1* является протективным по отношению к развитию деструкций в легких. Показано, что у больных с *GSTT1-null* генотипом достоверно чаще наблюдается диссеминированная форма легочного туберкулеза. Наименее благоприятным является сочетание активного фермента *GSTT1* с делецией гена *GSTM1*.

Впервые определены особенности спектров конденсата влаги выдыхаемого воздуха, плазмы крови и мочи у больных туберкулезом легких. Как на местном, так и на системном уровне катаболически-направленные

сдвиги преобладают над синтетически-направленными. Наибольшее соответствие между характеристиками туберкулезного процесса и характером регистрируемых сдвигов наблюдается при исследовании конденсата выдыхаемого воздуха. Показано, что наличие в начале заболевания лазерных корреляционных спектров конденсата выдыхаемого воздуха, характерных для катаболически-направленных сдвигов, ассоциировано с худшими промежуточными и отдаленными результатами лечения, что дает возможность использования метода лазерной корреляционной спектроскопии для прогнозирования исходов заболевания. Показаны особенности лазерных корреляционных спектров конденсата выдыхаемого воздуха в зависимости от полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM*.

**Ключевые слова:** легочный туберкулез, *M. tuberculosis* семейства Beijing, полиморфизм *GSTT1*, *GSTM1*, лазерная корреляционная спектроскопия, конденсат влаги выдыхаемого воздуха.

#### ANNOTATION

**Chesnokova M.M. Genetic peculiarities of "host-pathogen" interactions in the pathogenesis of tuberculous process.** - On the privileges of manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 - Pathophysiology - Odessa National University of the Ministry of Health of Ukraine. - Odessa, 2012.

The scientific research concerns pathogenetic peculiarities of tuberculosis in the background of genetic polymorphism of the pathogen (Beijing genetic family) and host (*GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms). Molecular-genetic studies of DNA obtained from *M. tuberculosis* strains and patients with pulmonary tuberculosis, biophysical studies of exhaled air condensate, plasma and urine of patients by laser correlation spectroscopy, analysis of medical records were conducted.

It was detected that infection with pathogens of Beijing family is characterized by severe course of disease with a predominance of disseminated form of disease, increased duration of bacterial excretion and worse intermediate results of treatment, allowing infection by strains of the family to be considered as the poor prognostic factor of the disease. The significant contribution of *GSTM1* polymorphism in the development of destruction foci in the lungs and combination of tuberculosis with chronic obstructive pulmonary disease, accompanied by emphysema, bronchitis and respiratory failure were estimated. The features of the spectra of exhaled air condensate in patients with pulmonary tuberculosis and the possibility of laser correlation spectroscopy method for prediction of the outcomes of the disease were studied.

*Key words:* pulmonary tuberculosis, *M tuberculosis* of Beijing family, *GSTT1*, *GSTM1* polymorphisms, laser correlation spectroscopy, exhaled air condensate.

Підписано до друку 8.05.12. Формат 60×90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9 Обл. – вид. арк. 0,9  
Наклад 100 прим. Зам. №1257

---

«Рекламно производственное предприятие «ЭкспрессРеклама»  
м. Одеса, вул. Пастера, 26  
тел.: 723-69-74 e-mail: [expressreklama@mail.ru](mailto:expressreklama@mail.ru);  
[expressreklama1@rambler.ru](mailto:expressreklama1@rambler.ru)