

- injury in kidney / M. Okamoto, K. Tsuchiya, Y. Kanematsu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. F182-F187.
43. *High-Salt Diet Increases Sensitivity to NO and eNOS Expression but not NO Production in THALs* / P. Ortiz, B. A. Stoos, N. J. Hong [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 682-687.
44. *Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice* / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1122-1127.
45. *Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans* / T. S. Perlstein, O. Gumieniak, P. N. Hopkins [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66, N 4. — P. 1465-1470.
46. *Persson P. B. Nitric oxide in the kidney* / P. B. Persson // *Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. R1005-1007.
47. *Mechanisms for macula densa cell release of rennin* / A. E. Persson, A. Ollerstam, R. Liu, R. Brown // *Acta Physiologica Scandinavica.* — 2004. — Vol. 181, N 4. — P. 471-474.
48. *Quan A. Endogenous angiotensin II modulates rat proximal tubule transport with acute changes in extracellular volume* / A. Quan, M. Baum // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F74-F78.
49. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 220-225.
50. *Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, R. Wangenstein, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, N 6. — P. E1252-1257.
51. *Schiffirin E. L. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension* / E. L. Schiffirin, R. M. Touyz // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, N 2. — P. H435-H446.
52. *Schnackenberg Ch. G. Role of Nitric Oxide in Modulating the Vasoconstrictor Actions of Angiotensin II in Preglomerular and Postglomerular Vessels in Dogs* / Ch. G. Schnackenberg, F. C. Wilkins, J. P. Granger // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1024-1029.
53. *Skott O. Renin* / O. Skott // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. R937-R939.
54. *Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: Involvement of Renin-Angiotensin System and Oxidative Stress* / O. Suda, M. Tsutsui, T. Morishita [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, N 9. — P. 1682-1688.
55. *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy* / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 8. — P. 3731-3737.
56. *Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction* / U. Takahama, A. Yamamoto, S. Hirota, T. Oniki // *J. Agric. Food. Chem.* — 2003. — Vol. 51, N 20. — P. 6014-6020.
57. *Vallon V. Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate* / V. Vallon // *News in Physiological Sciences.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 169-174.
58. *The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease* / M. Volpe, C. Savoia, P. De Paolis [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 173-178.
59. *Effects of chronic treatment with 7-nitroindazole in hyperthyroid rats* / R. Wangenstein, I. Rodriguez-Gomez, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, N 5. — P. R1376-R1382.
60. *Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative stress* / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. H22-H28.
61. *Yang J. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy and Angiotensin II Blockade Synergistically Attenuate Renal Interstitial Fibrosis in Mice* / J. Yang, C. Dai, Y. Liu // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2464-2477.
62. *Pharmacodynamics of plasma nitrate/nitrite as an indication of nitric oxide formation in conscious dogs* / G. A. Zeballos, R. D. Bernstein, C. I. Thompson [et al.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 2982-2988.

УДК 612-092.9:616-002.5:575

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, Н. А. Левицька

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ У СИСТЕМІ «ПАРАЗИТ — ХАЗЯЇН» ПРИ ІНФІКУВАННІ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING

Одеський державний медичний університет

У патогенезі туберкульозу найважливіше значення має комплексна взаємодія факторів зовнішнього середовища, вірулентності мікроорганізму та генетично зумовлених особливос-

тей імунної відповіді, що розвивається у відповідь на інфікування. Саме результат цієї взаємодії визначає наслідки інфікування — від спонтанного вилікування на ранньому етапі

інфекційного процесу без імунологічних і рентгенологічних слідів до розвитку тяжких форм туберкульозу (рис. 1).

Імунологічний контроль туберкульозної інфекції забезпе-



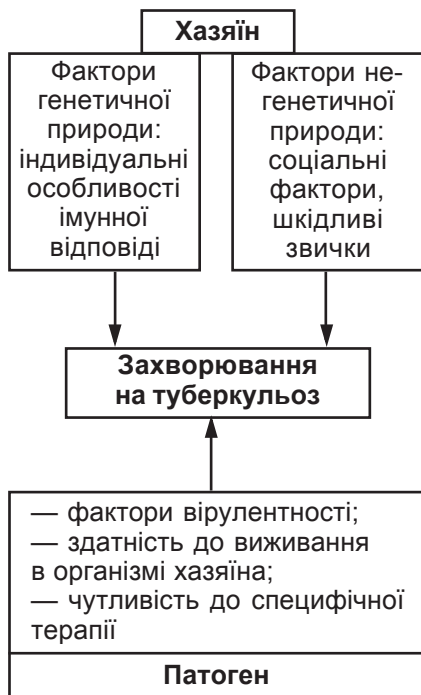


Рис. 1. Фактори, що визначають наслідки інфікування *M. tuberculosis*

чується взаємодією макрофагів і Т-лімфоцитів (гіперчутливість четвертого типу, І тип Т-клітинної реакції). Макрофаги та дендритні клітини, які фагоцитують бактерії туберкульозу, утворюють низку цитокінів (IL-12 та ін.) і стимулюють формування Т-хелперів І типу (Th 1). Цитокіни Th 1 типу активують макрофаги, це обумовлює підвищення бактерицидної активності останніх і злиття лізосом із фагосомами, що містять мікобактерії. Центральну роль у цьому процесі відіграють інтерферон-гамма (IFN- γ) і фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α), які активують макрофаги й експресію індукцйбельної ізоформи NO-синтази (iNOS). Утворення NO, як показано у дослідженнях на мишах, необхідне для знищення мікобактерій внутрішньоклітинно [1]. Саме на рівні високої продукції Th 1 цитокінів, TNF- α та iNOS відбувається утворення гранульом, які виконують функції обмеження розмноження бактерій і розповсюдження інфекції. Спрямування імунітету в напрямку Th 2 відповіді знижує ефективність захисту.

Очевидно, що індивідуальний фенотип хазяїна, пов'язаний з особливостями імунної відповіді, впливає на чутливість до інфікування *M. tuberculosis*. У цілому, в людини відомо більше 100 генів, що беруть участь в інфекційному процесі при туберкульозі [2]. Якою мірою патогенез туберкульозу залежить від особливостей інфекційного агента, незалежно від особливостей хазяїна — один із сучасних напрямків наукових досліджень із проблеми туберкульозу. До активного впровадження методів молекулярно-генетичного типування вважалося, що мікобактерії туберкульозу є генетично високо консервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей, які можуть впливати на патогенез. Однак з'ясувалося, що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- й маловірулентних штамів, поєднаних у різні родини на підставі кількості копій мобільного транспозон-подібного елемента IS6110 та інших генетичних особливостей.

Мікобактерія туберкульозу не продукує будь-яких екзотоксинів або ендотоксинів. Її патогенність пов'язана, в першу чергу, зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Генетично різні штами *M. tuberculosis* стимулюють дещо відмінну імунну відповідь. Це, в свою чергу, визначає відмінності у патогенезі, отже, і в клінічних проявах захворювання. Так, у різних штаммах *M. tuberculosis* виявлена різна експресія 527 генів (15 % від загальної кількості досліджених) [3], зокрема, генів Т-клітинних антигенів, ліпідного метаболізму, сімейства PE/PPE тощо. Вивчення кореляції між генотипом штаму та патогенезом, клінічними проявами й епідеміологічними характеристиками захворювання є перспективним напрямком сучасних досліджень [4].

Одна з родин, для якої механізми високої вірулентності та трансмісивності нині активно вивчаються, є сімейство Beijing. Домінування збудників цієї родини було виявлене в 1995 р. у китайській провінції Beijing. Значне розповсюдження штамів Beijing у різних географічних регіонах та їх здатність до домінування і клонального розповсюдження дає підстави припустити, що ця філогенетична лінія має генетичні переваги над іншими лініями *M. tuberculosis* у спроможності інфікувати людину та викликати захворювання.

У дослідженнях на мишах, інфікованих штамми різних генетичних родин, показано, що бактерії родини Beijing розмножуються в легенях активніше, викликають ранню та масивну пневмонію і смерть [5]. При цьому у мишей спостерігається спочатку висока, хоч і скороминуща, експресія TNF- α й iNOS, що припускає ефективну активацію макрофагів на ранній стадії інфекції. Проте IFN- γ продукується пізно і слабо, що може свідчити про швидку інактивацію макрофагів, які стимулюють Th 1 клітини недостатньо ефективно для припинення розмноження бактерій. Це призводить до масивного ушкодження тканин і ранньої смерті. У лабораторних експериментах у мишей також відмічено більш швидке розмноження в макрофагах і активніше пригнічення апоптозу інфікованих макрофагів при інфікуванні збудниками родини Beijing.

Спостерігається зміна експресії цитокінів зі зниженням продукції IL-2, що відповідає за активацію макрофагів і запуск синтезу IFN- γ , зменшення продукції TNF- α , підвищення експресії IL-10, який гальмує імунну відповідь, пригнічуючи синтез інтерферонів [6]. Такий баланс цитокінів пояснює зниження рівня IFN- γ , який є не тільки активатором макрофагів, але й антагоністом IL-4. Для IL-4 ха-



рактерні пригнічення Th 1 імунної відповіді й індуція проліферації та диференціювання Th 2 клітин, тобто менш ефективного при туберкульозі типу імунної відповіді (рис. 2).

Дослідження рівня цитокінів у хворих на легеневий туберкульоз людей, інфікованих штамами Beijing і штамами інших родин, не показали істотних відмінностей між рівнями IFN- γ , IL-2, IL-18 [7]. Розбіжність між отриманими результатами може бути пов'язана з видовими особливостями імунної відповіді (у мишей найважливішу роль відводять реактивному кисню і радикалам азоту, тимчасом як у людини великого значення набувають перфорин у поєднанні з гранулізином) [8], а також із відмінностями між вірулентністю штамів усередині родини [9]. Не можна також виключити можливість, що при невеликій кількості обстежених хворих істотним фактором виявились індивідуальні особливості імунної відповіді (лінії мишей характеризуються високим рівнем гомозиготності).

Особливості збудника, що зумовлюють такий результат інфікування, поки що остаточно не ідентифіковані, але активно

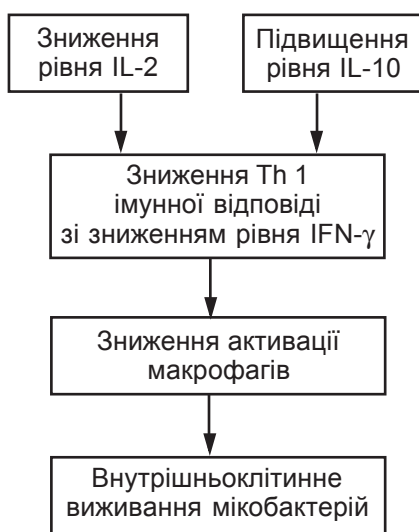


Рис. 2. Особливості імунної відповіді при туберкульозі у мишей, інфікованих штамами *M. tuberculosis* родини Beijing

вивчаються потенційні кандидати, одним із яких є фенольний гліколіпід PGL-tb, що продукується гіпервірулентними для мишей штамами Beijing (W4, W10, 210). У дослідженнях *in vitro* він пригнічує виділення протизапальних цитокінів макрофагами, а делеція генної ділянки *pkc* 1-15, необхідної для синтезу PGL-tb призводить до зникнення гіпервірулентного фенотипу [10].

Іншим дуже важливим моментом патогенезу є виживання в організмі хазяїна. *M. tuberculosis*, що знаходиться у гранульомі хазяїна, потрапляє у гіпоксичні анаеробні умови. Нестача кисню (як і NO) викликає експресію групи генів (регулон із 48 генів), контрольованих фактором транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідного метаболізму і необхідні на стадії латентної інфекції, а також, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [11].

У мікобактерій Beijing відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M. tuberculosis* інших родин [12]. Мікобактерії родини Beijing також здатні активно акумулювати триацилгліцериди (TAG), які при нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем й енергією, як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна [13]. Ген ферменту TAG-синтази входить до складу DosR регулону, вміст транскрипту цього гена в стандартних умовах культивування у штамів Beijing у 10 разів більше порівняно з іншими родинами [12]. Здатність до нагромадження TAG в умовах, коли збудники інших родин їх не нагромаджують, дає родині Beijing додаткові переваги при трансмісії та персистуванні в організмі хазяїна, що може пояснити зв'язок інфікування штамами Beijing із невдалим лікуванням і рецидивами туберкульозу [14; 15].

Дані літератури збігаються з результатами, отриманими нами при обстеженні 110 хворих на легеневий туберкульоз, що звернулися до Одеського протитуберкульозного диспансеру. Належність збудника до родини Beijing визначали молекулярно-генетичним методом [16]. Серед хворих із вперше виявленим туберкульозом (n=87), мікобактеріями сімейства Beijing було інфіковано 23 (27,7 %) особи. Тим же часом серед ізолятів, отриманих від хворих, що раніше лікувалися неефективно, тобто з рецидивом туберкульозу або хронічною формою захворювання (n=23), до сімейства Beijing належало 10 (43,5 %). За період стаціонарного лікування (n=73) померло від туберкульозу 5/21 (23,8 %) хворих, інфікованих збудником родини Beijing, і 2/62 (3,2 %) хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (RR 7,4 CI 1,55–35,24). Особливості імунної відповіді, що спостерігаються при інфікуванні штамами Beijing, дозволяє захищати інфікування цим штамом до одного із факторів несприятливого перебігу захворювання.

Виявлено тісний зв'язок між інфікуванням Beijing і розвитком позалегенового туберкульозу [17], що також може бути пов'язано зі здатністю мікобактерій родини Beijing уникати ефективної імунної відповіді у легенях. В обстеженій нами групі хворих позалегеновий туберкульоз (туберкульоз поза грудною порожниною) траплявся тільки в осіб, інфікованих збудниками родини Beijing (3/33, або 9,1 % порівняно з 0/77), проте це питання потребує подальшого вивчення у зв'язку з малою кількістю хворих (включаючи дані літератури).

Відмінностей між рентгенологічною картиною, наявністю порожнин деструкції та частотою виявлення мікобактерій бактеріоскопічним методом у хворих, інфікованих штамами родини Beijing та штамами інших родин, не виявлено як за



даними літератури [17; 18], так і за нашими результатами. Дані стосовно наявності та тривалості гарячки у хворих є суперечливими [7; 19]. Якщо припустити, що інфікування збудниками родини *Beijing* супроводжується зниженням продукції IFN- γ , який має ендогенний пірогенний ефект, можна очікувати зменшення частоти гарячки та її інтенсивності, але такий результат був отриманий лише у частині досліджень.

Таким чином, вивчення особливостей патогенезу захворювання, які асоціюються з генетичними особливостями збудника, і впливу цих факторів на перебіг і результат туберкульозу є важливим сучасним напрямком досліджень. Проте необхідні подальші дослідження, що передбачають одночасне вивчення генотипу як збудника, так і хазяїна.

Сучасна стратегія лікування і контролю туберкульозу базується на концепції однакової вірулентності та трансмісивності всіх штамів *M. tuberculosis*. Врахування особливостей формування імунної відповіді у системі «паразит — хазяїн» дозволить підвищити не тільки ефективність лікування хворих, але і контроль епідеміологічної ситуації в країні.

ЛІТЕРАТУРА

1. MacMicking J. Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan // *Annu. Rev. Immunol.* — 1997. — N 15. — P. 323-350.
2. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко [и др.] — Одеса : Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — 296 с.
3. Gene expression diversity among *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates / Q. Gao, K. E. Kripke, A. J. Saldanha [et al.] // *Microbiology.* — 2005. — Vol. 151 (pt. 1). — P. 5-14.
4. Mailik A. N. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease / A. N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // *Lancet Infect Dis.* — 2005. — Vol. 5, N 3. — P. 174-183.
5. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 133, N 1. — P. 30-37.
6. Abebe F. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacilli Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. Bjune // *Clin. exp. immunol.* — 2006. — Vol. 145, N 3. — P. 389-397.
7. Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2006. — Vol. 105, N 6. — P. 1471-2334.
8. Nicol M. P. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2008. — Vol. 102, N 10. — P. 955-965.
9. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* strains differ in their intracellular growth in Thp-1 macrophages / S. Theus, K. Eisenach, N. Fomukong [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2007. — Vol. 11, N 10. — P. 1087-1093.
10. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli / L. Tsenova, E. Ellison, R. Harbacheusky [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192. — P. 98-106.
11. Boshoff H. I. Tuberculosis — metabolism and respiration in the absence of growth / H. I. Boshoff, C. E. Barry // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2005. — N 3. — P. 70-80.
12. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated / M. B. Reed, S. Gagneux, K. Deriemer [et al.] // *J. Bacteriol.* — 2007. — Vol. 189, N 7. — P. 2583-2589.
13. A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in *Mycobacterium tuberculosis* / J. Daniel, C. Deb, V. S. Dubey [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281. — P. 3866-3875.
14. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore / Y. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, N 2. — P. 329-332.
15. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N. T. Lan, H. T. Lien, le B. Tung [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — N 12. — P. 1633-1635.
16. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five 1S6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the dnaA-dnaN region / N. E. Kurepina, S. Sreevatsan, B. B. Plikaytis [et al.] // *Tuber. Lung Dis.* — 1998. — Vol. 79. — P. 31-42.
17. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing / W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45, N 2. — P. 409-414.
18. *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing genotype strains not associated with radiological presentation of pulmonary tuberculosis / M. W. Borgdorff, H. Van Deutekom, P. E. De Haas [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* — 2004. — Vol. 84, N 5. — P. 337-340.
19. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile responses / R. Van Crevel, R. H. H. Nelwan, W. de Lenne [et al.] // *Emerging Infectious diseases.* — 2001. — N 7. — P. 1-4.

