

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Роза Исмаиловна АСКАРОВА

старший преподаватель кафедры инфекционных
болезней и фтизиатрии. Ургенчский филиал Ташкентской
медицинской академии. Республика Узбекистан.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ

For citation: R.I. Askarova THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 3, pp.435-439

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-66>

АННОТАЦИЯ

Туберкулез- является одной из острейших медико-социальных проблем. Несмотря на незначительное улучшение эпидемической ситуации в мире относительно туберкулеза, ежегодно заболевает около 8 млн. человек и около 2 млн. умирают от него. Высокий уровень заболеваемости, в первую очередь, связан неблагоприятной социально-экономической ситуацией в регионах, однако, может быть и результатом особенностей *M. tuberculosis*, например, приобретением лекарственной устойчивости микобактерий. Особую тревогу вызывает появление среди штаммов возбудителя туберкулеза микробных популяций с измененными морфологическими и иммунологическими свойствами.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, генотипы, генетические факторы.

Роза Исмаиловна АСКАРОВА

Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали,
Ўзбекистон Республикаси, Урганч ш. Юкумли
касаликлар ва фтизиатрия кафедраси катта ўқитувчиси

БЕМОРЛАРДА СИЛ КАСАЛЛИГИНИ РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ АХАМИЯТИ

АННОТАЦИЯ

Сил касаллиги энг ўткир тиббий ва иштимойи муаммолардан биридир. Сайерамиздаги кўплаб касаликлар катори сил касаллиги одамнинг соғлигига таҳдид солаётганлиги сабабли бу касаллика этиборсизлик, даволаш ва диагностикасига юзаки қарашимиз жуда ёмон оқибатларга олиб келади ва катта ташвишлар туғдиради. Хар йили дунда силдан 2 миллион киши халок бўлмоқда. Сил хар йили ер юзидан аёлларнинг тахминан бир миллион тасининг ёстигини қуритмоқда, бу эса оналар орасида учрайдиган барча ўлим ҳолатларидан ҳам қўқоқдир.

Калит сўзлар: туберкулез, сил касаллиги кўзгатувчиси, генетик омиллар, генотип.

Askarova Roza IsmailovnaSenior Lecturer, Department of infectious diseases
and phthisiology, Urgench branch
Tashkent medical academy,
Urgench, republic of Uzbekistan**THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS****ANNOTATION**

The morbidity of tuberculosis in recent years declined slightly and is about 8 million cases per year, however, the effectiveness of TB patients' treatment remains unsatisfactory. This may be connected with the peculiarities of the pathogen, so a deeper study of the causative agent of tuberculosis helps to understand the nature of the adverse epidemic situation and partly the reasons for ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, genotypes, genetic factors

Актуальность: Туберкулез- социальная болезнь. Туберкулез остается актуальной проблемой здравоохранения Республики Узбекистан в связи с растущей заболеваемостью и смертностью. Туберкулез излечим и предотвратим. В глобальном масштабе 2019 году туберкулезом заболели около 1,2 миллиона детей. Диагностировать и лечить туберкулез у детей и подростков сложно, и болезнь в этом возрасте остается нераспознанной работниками здравоохранения [1]. По данным ВОЗ 2019 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллионов мужчин, 3,2 миллиона женщин. И 1,2 миллиона детей [2]. В Хорезмской области ситуация является более благоприятной в связи с тем, что на ее территории эффективно реализуются программы по борьбе с туберкулезом при участии зарубежных неправительственных организаций [3]. Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом включающие обеспечение лечебных учреждений противотуберкулезными препаратами и внедрение подходов к контролируемой терапии [4].

Тем не менее, несмотря на снижение в Хорезмской области распространенности туберкулеза и смертности от него, серьезную проблему создают случаи туберкулеза, не поддающегося лечению, причиной которого являются мутации в генах возбудителя. Так, например, мутации в гене *Mycobacterium tuberculosis* обуславливают их устойчивость к изониазиду противотуберкулезный препарат первого ряда вследствие инактивации бактериального фермента каталазы-пероксидазы [5]. При этом нарушается окисление изониазида, образование активного метаболита препарата и ингибирующее его влияние на синтез ДНК, миколовых кислот клеточной стенки и дыхание бактерий. Однако мутации генов хромосомной ДНК не единственный механизм формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* [6]. Факторами лекарственной бактериорезистентности также могут быть:

— интеграция внеклеточной (чужеродной) ДНК и ее рекомбинация с гомологичными генами *M. tuberculosis* с образованием гетеродуплекса;

— перенос в процессе конъюгации из одной бактериальной клетки в другую экстрахромосомной кольцевой ДНК — R-плазмиды, содержащей фактор переноса устойчивости (resistance transfer factor — RTF) и *r*-детерминанту (детерминанту устойчивости). При этом выделяют лекарственную резистентность:

— начальную (первичную), выявляемую до лечения. В данном случае предполагается заражение больного штаммом возбудителя с ранее сформированной лекарственной устойчивостью;

— вторичную (приобретенную), развивающуюся в процессе химиотерапии в течение более 1 мес.

Кроме того, лекарственная резистентность может иметь разный спектр. Различают моно резистентность — устойчивость возбудителя к одному из противотуберкулезных препаратов основного (первого) ряда; поли резистентность — устойчивость возбудителя к двум и более

базовым препаратам, но не к рифампицину и изониазиду одновременно; множественную резистентность (или мультирезистентность) — устойчивость возбудителя одновременно к изониазиду и рифампицину и любому другому препарату[7]. Первичная лекарственная устойчивость характеризует состояние микобактериальной популяции, циркулирующей на данной территории. Ее показатели важны для анализа эпидемической ситуации и прогноза болезни, поскольку возбудитель — это основной этиологический фактор, определяющий характер течения и исход туберкулезной инфекции. Считается, что наиболее вирулентными и эпидемически опасными штаммами микобактерий являются штаммы пекинского семейства — семейства Beijing[8]. По данным зарубежных исследователей, на их долю приходится около 67% циркулирующих в человеческой популяции микобактерий, большая часть из которых обладает свойством мультирезистентности к противотуберкулезным препаратам. Интерес к молекулярной эпидемиологии туберкулеза растет, но данные по генетическому полиморфизму микобактерий и тем более по клиникопатогенетической характеристике отдельных их гено-типических вариантов являются малочисленными[9].

Цель настоящего исследования: выявить группу пациентов генетически предрасположенных к развитию туберкулеза в зависимости от преобладания клинических форм туберкулеза.

Материалы и методы исследования: Исследования проводились в областном Хорезмском противотуберкулезном диспансере. В ходе исследования обследованы истории болезни 100 больных туберкулезом. У больных с тяжелыми формами легочного туберкулеза отмечались изменения в иммунном статусе в том числе и на генетическом уровне. Было проведено типирование клинических изолятов микобактерий методом MIRU-VNTR по 12 генным локусам, содержащим различное количество tandemных повторов (variable number tandem repeats — VNTR) в качестве маркера микобактериального генома. Анализ дендрограммы, характеризующей генетическую структуру штаммов, позволил заключить, что она неоднородна. Обнаруживаются как гомологичные по количеству tandemных повторов кластеризующиеся, так и уникальные штаммы. Из них доля лекарственно-чувствительных изолятов составляла 62%, лекарственно-устойчивых — 38%, из которых у 20% она была множественной. В целом спектр первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* был представлен 10 вариантами: H, S, R, HS, RS, RSK, HRS, HRSK, HRSE, HRSKE. Приблизительно треть (27,3%) всей популяции микобактерий составляли штаммы семейства Beijing, отличающиеся высоким уровнем генетического родства (74%). Количество штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди микобактерий пекинского типа было в 3 раза больше, чем у «непекинских» изолятов. Несмотря на это, не все микобактерии Beijing-типа были лекарственно-устойчивыми. Практически половина из них (43%) сохраняли чувствительность к противотуберкулезным препаратам, что опровергает общепринятое представление об абсолютной лекарственной резистентности микобактерий филогенетической линии Beijing. Однако больший интерес представляла не молекулярная эпидемиология туберкулеза легких (ТБЛ), а то, какую роль играет генотип возбудителя в формировании отдельных клинических форм болезни. Способен ли он модулировать реакции иммунной системы, генетически детерминированная и приобретенная дисрегуляция которой является вторым по значимости этиологическим фактором туберкулезной инфекции. В ходе решения обозначенных вопросов показано, что микобактерии пекинского семейства в 10% случаев вызывают диссеминированный и в 90% случаев — инфильтративный ТБЛ, лекарственно-чувствительный вариант которого ассоциирован с уникальным, а лекарственно-устойчивый — с кластеризующимся VNTR-профилем возбудителя. То есть микобактериальный генотип определяет клиническую форму туберкулеза. Касательно иммунопатологии туберкулеза прежде всего вызывал интерес вопрос о том, существуют ли дифференциальные иммунопатологические признаки лекарственно-чувствительного и резистентного к терапии ТБЛ. Известно, что основу противотуберкулезного иммунитета составляет активация клеток системы мононуклеарных фагоцитов в ответ на микобактериальную инфекцию. В организме человека IFN- γ является одним из важнейших

цитокинов противотуберкулезной защиты. Уровень его продукции в настоящее время используется в качестве диагностического маркера латентной формы туберкулеза. Дефект реализации клеточно-опосредованного иммунного Th1-ответа является одним из основных факторов микробной диссеминации и клинической манифестации туберкулезной инфекции. В ранее проведенных собственных исследованиях были охарактеризованы ведущие патогенетические факторы Т-клеточного дефицита при ТБЛ, такие как подавление синтеза Т-клеточных факторов роста, про-лиферативной активности лимфоцитов и активация их апоптоза, т.е. генетически запрограммированной формы гибели, пусковыми факторами которой были хромосомные aberrации, перестройка липидного бислоя и снижение микровязкости мембраны, изменения катионного состава внутри- и внеклеточной среды с накоплением в клетках макро- и микроэлементов с проапоптотической активностью (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} и др.). В ряду дифференциальных факторов Т-дефицита при лекарственно-чувствительном туберкулезе была показана активация перекисного окисления липидов (одного из основных механизмов элиминации возбудителя), а при лекарственно-резистентном — апоптозопосредованная делеция реактивных Т-клеток. В последнем случае отсутствие признаков активации процессов липопероксидации могло быть обусловлено высокой концентрацией в клеточной стенке лекарственно-резистентных микобактерий липидного компонента — липоарабиномана (так называемого ЛАМ-фактора) и фенольных углеводов — маркеров инвазивных и вирулентных свойств возбудителя ввиду их способности предотвращать образование в фагоцитах фаголизосом, свободных радикалов кислорода и внутриклеточное переваривание микобактерий. В ходе анализа зависимости изменений клеточно-опосредованного иммунного ответа, ответственного за резистентность организма человека к микобактериальной инфекции, от варианта генотипа инфицирующего штамма *M. tuberculosis* было показано, что при Beijing- и «неBeijing»-туберкулезе легких изменения иммунного статуса являются сходными и характеризуются дефицитом CD3^{+} , CD4^{+} -лимфоцитов в крови, низкой продукцией IL-2 *in vitro* при увеличении численности циркулирующих NK-клеток и секреции IFN- γ — продукта активации натуральных киллеров. Однако в случае «неBeijing»-туберкулеза регистрировалось угнетение базальной пролиферации лимфоцитов крови, а при Beijing-туберкулезе ее уровень поддерживался в пределах нормы, вероятно, за счет гиперпродукции IL-12, уровень секреции которого в группе сравнения был, напротив, пониженным. Добавление в культуральную среду рекомбинантного IL-2, вакцинного штамма BCG (*Bacillus Calmette—Guerin*) и микобактериальных белкового и липидного антигенов при «неBeijing»-туберкулезе сопровождалось активацией пролиферации лимфоцитов, в то время как при Beijing-туберкулезе реакция была отрицательной.

Выводы: Таким образом, можно заключить, что в обследовании пациентов комбинация последовательности генов такова, что у них вырабатывается недостаточное количество белков иммунной системы, которые эффективно работают для защиты от туберкулеза здорового человека. Таким образом установлено наследственная предрасположенность к развитию тяжелых форм туберкулеза легких на основе дисфункции клеточного звена иммунитета. При анализе зависимости изменений иммунного статуса при туберкулезе легких от степени генетического родства *M. tuberculosis* обнаружено, что у больных, инфицированных кластеризующимися Beijing-штаммами (со 100%-й степенью гомологии VNTR-профилей), уровень дефицита CD3^{+} , CD4^{+} -Т-лимфоцитов и продукции IL-2 *in vitro* оказались менее выраженными, чем при туберкулезе легких, вызванном уникальными микобактериальными Beijing-штаммами, которому было свойственно двухкратное угнетение продукции IL-12. При туберкулезе, вызванном кластеризующимися Beijing-штаммами микобактерий, уровень его синтеза был, наоборот, в 2 раза выше нормы, что, по-видимому, и определяло менее выраженный Т-клеточный дефицит у этой группы больных. Характеризуя резерв стимулированной секреции IL-12 и INF- γ , нужно заметить, что при Beijing-туберкулезе, вызванном кластеризующимися штаммами, он был ниже, чем в группе сравнения.

Использованная литература:

1. Баласаянц, Г. С. Особенности возбудителя при остро прогрессирующей туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 29–31.
2. Roetzer, A. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. // PLoS Medicine – 2013. – Vol.10,
3. Шемякин, И. Г. Использование молекулярно-биологических методов для индивидуальной характеристики штаммов *M.tuberculosis* // Журн. микробиол. – 2000. – № 2. – С. 6–11.
4. Demay, C. SITVITWEB--a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. –
- 5 . Дымова, М. А. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M.tuberculosis* у больных туберкулезом легких // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 107–112.
6. Федорин, И. М. Молекулярное генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, эффективность сполитотипирования и VNTR-MIRU // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2005. – № 4. – С. 9–14.
7. Скорняков, С.Н. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / С. Н. Скорняков, // Биологические науки. – 2014. – Т. 11, № 9. – С. 2485–2488.
8. Антоненко, П. Б. Современное состояние медикаментозной резистентности возбудителя туберкулеза и возможности его генотипического определения // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 43, № 3. – С. 8–13..
- 9.Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 16–19.
10. Покровский В.В., Ладная Н.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции.// Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 10. – С. 3–12.
- 11.Супрун Т.Ю., Савина Т.А. Структура туберкулеза внелегочных локализаций // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 12–15.
- 12.Шарифулина Н.Л., Аитов К.А., Яковенко О.Н. Разнообразие летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии заболевания . // Журнал инфекционной патологии. – 2010, Т. 17. – № 1–2. – С. 34–37.
- 13.Шиян С.В. Факторы неблагоприятного исхода туберкулеза оболочек мозга и центральной нервной системы у ВИЧ. // Неврология. журнал – 2009. – № 3. – С. 85–88.
14. Тарасова Л. Г., Впервые выявленный туберкулез легких у подростков и взрослых // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 6. - С. 88-89.
15. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей / Под ред. Е. Н . Янченко, М . С. Геймер. - Л.: Медицина, 1987. - С. 150-162.